



T.C

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**İDRAR MATRİKS BİLEŞENLERİNİN VE KORUYUCU KİMYASALLARIN  
İYOT ÖLÇÜMÜNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ELİF KAYA**

**DOÇ. DR. MURAT USTA**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GİRESUN-2019**

T.C  
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İDRAR MATRİKS BİLEŞENLERİNİN VE  
KORUYUCU KİMYASALLARIN İYOT  
ÖLÇÜMÜNE ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ELİF KAYA**

**Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Murat USTA**

**GİRESUN-2019**

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürünün onayı.

24.../06/2019

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ

Giresun Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Sembol YILDIRMAK

Giresun Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve Yüksek Lisans tezi olarak bütün gerekliliklerini yerine getirdiğini onaylarım.

Doç. Dr. Murat USTA

Danışman

Jüri Üyeleri ve Üniversiteleri

Prof. Dr. Sembol YILDIRMAK

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Birşen BİLGİCİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat USTA

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Elif KAYA



*Bir kalp dursa da başka kalplerde atmaya devam eder.  
Anılar da silinmez, fikirler de ölmez; yürekte sevdiğin unutulmaz.  
Kelebeğim, canım annem Aysel Veziroğlu Kaya'ya ithaf ediyorum*

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında her türlü bilimsel desteği sağlayan, bilgi birikimi ve deneyimiyle bana yol göstererek katkı sağlayan, anlayışıyla her zaman yanımda olup bana cesaret veren, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Murat USTA'ya, yüksek lisans eğitimim süresince bilgilerinden yararlandığım ve her zaman yardımda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Sembol YILDIRMAK, Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ, Prof. Dr. Mehmet Hicri KÖSEOĞLU, Uzm. Dr. Tuna SEMERCİ'ye, laboratuvar ölçümlerinde yardımlarından dolayı Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı personeline ve hayatımda ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım, bana destek olan, sabır ve hoşgörüyle karşılayan tüm değerli hocalarıma sevgi ve saygılarımı sunarım.

Beni bu günlere getiren bana inanan, güvenen, büyük emek veren, hiçbir fedakârlığı esirgemeyen, öğretmenlerim olarak en iyi şekilde yetiştiren kıymetli annem Aysel VEZİROĞLU KAYA ve babam Hasan KAYA'ya, hep yanımda olup bana güç veren canım ağabeyim Emrah KAYA'ya, evimizin neşe kaynağı biricik kardeşim Pelin KAYA'ya, her daim manevi desteklerini hissettiğim can dostlarıma ve sevdiklerime sonsuz şükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
TEZ BİLDİRİMİ.....	ii
İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İyot.....	3
2.1.1. Besin Kaynakları.....	5
2.1.2. İyot Eksiklikleri.....	6
2.1.3. İyot Gereksinimlerini Etkileyen Faktörler.....	7
2.1.4. İyot İçin Tavsiye Edilen Besin Alımları.....	8
2.1.5. Toksikite ve Tolere Edilebilir Üst Alım Düzeyleri.....	10
2.2. İdrar Kompozisyonu.....	11
2.3. İdrar Numunelerinin Toplanmasında Kullanılan Koruyucu Kimyasallar.....	12
2.4. İdrarda İyot Tayini.....	16
2.4.1. Sandell-Kolthoff Reaksiyonuna Dayanan Metotlar.....	18
2.4.2. Çift İndüklenmiş Plazma Kütle Spektrometresi (ICP-MS).....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. İdrar İyot Analizi.....	20
3.2. İdrar Havuzunun Hazırlanması.....	21
3.3. Metodun Analitik Performansının Değerlendirilmesi.....	22

3.4.Koruyucu Kimyasalların İdrar İyot Ölçümü Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi.....	22
3.5.İyot Ölçümü Üzerine İdrar Matriks Bileşenlerinin Etkilerinin Değerlendirilmesi.....	23
3.6. İdrar İyot Ölçümünde Kullanılabilecek Uygun Dilüentin Belirlenmesi.....	28
3.7. Etik Kurul.....	28
3.8. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	30
4.1. Metodun Analitik Performansının Değerlendirme Sonuçları.....	30
4.2. Koruyucu Kimyasalların İdrar İyot Ölçümü Üzerine Etkilerinin Değerlendirme Sonuçları.....	35
4.3. İyot Ölçümü Üzerine İdrar Matriks Bileşenlerinin Etkilerinin Değerlendirme Sonuçları.....	35
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
7. KAYNAKLAR.....	57
ETİK KURUL ONAYI.....	64
ÖZGEÇMİŞ.....	65



## TABLolar DİZİNİ.....S.

<b>Tablo 2.1.</b> Bazı gıdaların iyot içeriği ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ).....	6
<b>Tablo 2.2.</b> İyot için önerilen alım miktarının karşılaştırılması: FAO/WHO'nun TEBA (2002) ve IOM'nin ÖBT'si (2001).....	9
<b>Tablo 2.3.</b> Çeşitli yaş gruplarında iyot için tolere edilebilir üst alım seviyeleri (UL).....	10
<b>Tablo 2.4.</b> Normal idrar bileşenleri.....	12
<b>Tablo 2.5.</b> Oda sıcaklığında 24 saatten fazla bekletilen idrar numunelerinde meydana gelen bazı değişiklikler.....	13
<b>Tablo 2.6.</b> Yaygın olarak kullanılan koruyucu kimyasallar ve kullanım amaçları.....	14
<b>Tablo 2.7.</b> İdrar strip analizleri için kullanılacak koruyucu kimyasallar ve etkileri.....	15
<b>Tablo 2.8.</b> Flow sitometrik analizler için kullanılacak koruyucu kimyasallar ve etkileri.....	16
<b>Tablo 2.9.</b> Besinsel iyot alımının değerlendirilmesinde kullanılan idrar iyot konsantrasyonları için önerilen aralıklar.....	17
<b>Tablo 3.1.</b> İdrar numunesine eklenecek koruyucu kimyasalların miktarları, miktarlar için referans alınan kaynaklar ve kullanım amaçları.....	26
<b>Tablo 3.2.</b> BT Uricell 1280-1600 tam otomatik idrar analiz cihazı test paneli ve URI11F idrar test striplerinin bildirilen hassasiyetleri.....	27
<b>Tablo 3.3.</b> Patolojik seviyelerdeki idrar numunelerinde iyot ölçümü üzerine idrar matriks bileşenlerinin değerlendirilmesi için hazırlanan numuneler (kullanılan standardın iyot konsantrasyonu $4,37\ \mu\text{mol}/\text{L}$ olup, eklenen iyot konsantrasyonu $0,874\ \mu\text{mol}/\text{L}$ olarak düzenlendi).....	27
<b>Tablo 3.4.</b> Farklı içerik ve yoğunluklarda hazırlanan dilüent çözeltiler (son hacim 1 litredir).....	29
<b>Tablo 4.1.</b> İdrar iyot ölçüm metodu için yapılan tekrarlanabilirlik çalışma sonuçları...	30

<b>Tablo 4.2.</b> Farklı tuz konsantrasyonları ve bileşenlerinin iyot analizine etkilerinin değerlendirilmesi.....	34
<b>Tablo 4.3</b> Farklı kimyasal koruyucuların kullanıldığı idrar iyot analiz sonuçlarının bazal idrar numunesine göre hesaplanan % interferanslar.....	37
<b>Tablo 4.4.</b> Kimyasal koruyucular için hazırlanan idrar numunelerinin 24 saat 2°C-6°C'de ve oda ısısında saklanması sonrası idrar iyot analiz sonuçlarının bazal idrar numunesine göre hesaplanan % interferansları.....	38
<b>Tablo 4.5.</b> Total idrar tahlili sonucu +4 (~1000 mg/dL) glukoz olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları.....	39
<b>Tablo 4.6.</b> Total idrar tahlili sonucu +3 (~3 g/L) albümin olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları.....	40
<b>Tablo 4.7.</b> Total idrar tahlili sonucu +3 (~ 6 mg/dL) bilirubin olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları.....	41
<b>Tablo 4.8.</b> Total idrar tahlili sonucu +2 (~4 mg/dL) ürobilinojen olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları.....	42
<b>Tablo 4.9.</b> Total idrar tahlili sonucu +2 (~40 mg/dL) keton olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları.....	43
<b>Tablo 4.10.</b> Total idrar tahlili sonucu nitrit + olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları.....	44
<b>Tablo 4.11.</b> Total idrar tahlili mikroskopisi sonucu 210 eritrosit/ $\mu$ L olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları.....	45
<b>Tablo 4.12.</b> Total idrar tahlili mikroskopisi sonucu 501 lökosit/ $\mu$ L olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları.....	46
<b>Tablo 4.13.</b> Total idrar tahlili mikroskopisi sonucu 21 epitel/ $\mu$ L olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları.....	47

## ŞEKİLLER DİZİNİ.....S.

<b>Şekil 2.1.</b> 3-monoiyodotirozin, 3,5-diiyodotirozin, T3 ve T4'ün kimyasal yapıları.....	4
<b>Şekil 2.2.</b> Sandell-Kolthoff reaksiyon şeması.....	18
<b>Şekil 4.1.</b> Standartlar olarak 2,37 µmol/L, 1,18 µmol/L, 0,79 µmol/L ve 0,40 µmol/L konsantrasyonlarında potasyum iyodat'ın kullanıldığı ilk (A) ve son (B) mikropilaka çalışmalarından elde edilen kalibrasyon eğrileri.....	32
<b>Şekil 4.2.</b> Mikropilakalarda 10 idrar numunesinin Sandell-Kolthoff reaksiyonunu ile iyot analizinde 50 µL serik amonyum sülfat solüsyonu eklendikten sonra 30., 31., 35., 42. ve 57. dakikalarında elde edilen her bir numune analizine ait absorpsiyon değerleri ile hesaplanan iyot konsantrasyon değerleri.....	33
<b>Şekil 4.3.</b> Total idrar tahlili sonucu +4 (~1000 mg/dL) glukoz olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri.....	39
<b>Şekil 4.4.</b> Total idrar tahlili sonucu +3 (~3 g/L) albümin olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri.....	40
<b>Şekil 4.5.</b> Total idrar tahlili sonucu +3 (~6 mg/dL) bilirubin olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri.....	41
<b>Şekil 4.6.</b> Total idrar tahlili sonucu +2 (~4 mg/dL) ürobilinojen olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri.....	42
<b>Şekil 4.7.</b> Total idrar tahlili sonucu +2 (~40 mg/dL) keton olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri.....	43
<b>Şekil 4.8.</b> Total idrar tahlili sonucu nitrit + olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri.....	44
<b>Şekil 4.9.</b> Total idrar tahlili mikroskopisi sonucu 210 eritrosit/µL olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri.....	45

**Şekil 4.10.** Total idrar tahlili mikroskopisi sonucu 501 lökosit/ $\mu$ L olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri.....46

**Şekil 4.11.** Total idrar tahlili mikroskopisi sonucu 21 epitel/ $\mu$ L olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri.....47



## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

APDM	Ammonium Persulfate Digestion on Microplate
As <sup>+3</sup>	Arsenik (III)
As <sup>+5</sup>	Arsenik (V)
AsO <sub>4</sub>	Arsenat
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Arsenik Trioksit
BSA	Bovine Serum Albümin
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Ce <sup>+3</sup>	Seryum (III)
Ce <sup>+4</sup>	Seryum (IV)
CLSI	Clinical and Laboratory Standard Institute
CV	Coefficient of Variation (Değişim Katsayısı)
DIT	Diiyodotirozin
dL	Desilitre
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations (Gıda ve Tarım Örgütü)
g	Gram
H	Hidrojen
HCl	Hidroklorik Asit
HClO <sub>3</sub>	Klorik Asit
H <sub>2</sub> O	Su
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sülfürik Asit
HPF	High Power Filed (Büyük Saha Başına)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi)
I <sup>-</sup>	İyodit
IO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	İyodat
I <sub>2</sub>	İyodin
ICCIDD	International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (İyot Eksikliği Hastalıklarının Kontrolü için Uluslararası Konsey)
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (Çift İndüklenmiş Plazma Kütle Spektrometresi)
IOM	U.S. Institute of Medicine, International Organization for Migration (Uluslararası Göç Örgütü)
IU	International Units
İnr.	İnterferanslar
KA	Kabul Edilebilir Alım (AI - Acceptable Intake)
kg	Kilogram
KCl	Potasyum Klorür
KI	Potasyum İyodür
KIO <sub>3</sub>	Potasyum İyodat

L	Litre
LIS	Laboratuvar Bilgi Sistemi
LoD	Limit of Detection (Saptama Limiti)
M	Molarite
mg	Miligram
MIT	Monoiyodotirozin
mL	Mililitre
mmol	Milimol
mM	Milimolar
mOsm	Miliosmol
MA	Molekül Ağırlığı
N	Numune Sayısı
N	Normalite
NaCl	Sodyum Klorür
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Sodyum Karbonat
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Sodyum Dihidrojen Fosfat
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Disodyum Hidrojen Fosfat
ng	Nanogram
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması)
nm	Nanometre
ÖBT	Önerilen Besin Tüketimi (RDA - Recommended Dietary Allowance)
p	Probability (Olasılık)
PBS	Phosphate Buffered Saline (Fosfat Tamponlu Salin)
ppq	Part Per Quadrillion (Katrilyonda Bir Birim)
R <sup>2</sup>	Determinasyon Katsayısı
RCPA-QAP	The Royal College of Pathologists of Australasia- Quality Assurance Programs
S.G.	Spesifik Gravite (Dansite)
S-K	Sandell-Kolthoff
SS	Standart Sapma
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TEa	Total Allowable Error (Toplam Hata Değeri)
TEBA	Tavsiye Edilen Besin Alımı (RNI - Recommended Nutrient Intakes)
TİT	Total İdrar Tahlili
TSH	Tiroit Stimule Edici Hormon, Tiroit Uyarıcı Hormon
UL	Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyeleri
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund (Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu)
UV-Vis spektrofotometresi	Ultraviyoleve Görünür Işık (UV-Vis) Absorpsiyon Spektroskopisi
v	Hacim

w	Ağırlık
WHO/DSÖ	World Health Organization/Dünya Sağlık Örgütü
X	Ortalama
$\mu\text{g}$	Mikrogram
$\mu\text{L}$	Mikrolitre
$\mu\text{mol}$	Mikromol
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat
$\delta$	Delta



## ÖZET

### İDRAR MATRİKS BİLEŞENLERİNİN VE KORUYUCU KİMYASALLARIN İYOT ÖLÇÜMÜNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Bu çalışmada idrar toplama için idrar analitlerinin stabilizasyonunu sağlamada kullanılan hidroklorik asit, asetik asit, borik asit,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , sodyum florid, formalin, timol, etanol + polietilen glikol gibi farklı özellikteki koruyucu kimyasalların idrar iyot ölçümü üzerine etkilerinin düzeylerinin in vitro belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Referans çalışmalardan elde edilen miktarlar dikkate alınarak farklı koruyucu kimyasallar için hazırlanan tüplerden her birine idrar havuzundan son hacim 10 mL olacak şekilde idrar numunesi aktarıldı. Her bir tüp ve bu tüplere uygun bazal idrar numunelerinde iyot analizleri en az beş kez tekrarlandı.

**Bulgular:** Kullanılan kimyasal koruyucular içerisinde idrar iyot analiz sonuçlarına interferansları diğerlerine göre daha kabul edilebilir düzeylerde olanlar sırasıyla %1 (v/v) 100 g/L timol, %0,5 (w/v)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , %1 (w/v)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , %1 (v/v) 6N HCl, %0,25 (v/v) 100 g/L timol, %1 (v/v) %50 asetik asit, %1 (w/v) borik asit, %1,8 (w/v) borik asit ve 10 mL/L formalin + 0,15 mol/L NaCl idi. Ek olarak matriks çalışması ile bazal patolojik idrar düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde olan parametreler protein ve lökosit sayıları iken, 1:2 dilüsyonlu numunelerin patolojik düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde olanlar glukoz, bilirubin, ürobilinojen, keton (asetoasetik asit), eritrosit sayıları ve epitel sayıları idi. Ancak nitrit, lökosit ve bakteri varlığının dikkate değer düzeylerde olduğu idrar numunesinin gerek bazal gerekse 1:2 dilüsyonlu düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde değil idi.

**Sonuç:** İdrar iyot analizlerinde kullanılacak koruyucu kimyasalların tipleri ve düzeyleri için literatürde bilimsel verilerin mevcut olmaması ve farklı üretici firmaların test kılavuzlarında önerilen koruyucu kimyasal bilgilerinin birbirleri ile çelişebilmesi dikkate alındığında bu çalışmanın sonuçları rutin laboratuvar uygulamalarında iyot analizleri için kullanılacak uygun koruyucuların belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** İdrar, İyot Analizi, Koruyucu Kimyasallar, Sandell-Kolthoff Reaksiyonunu



## ABSTRACT

### ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF URINE MATRIX CONSTITUENTS AND PRESERVATIVES ON THE MEASUREMENT OF IODINE

**Aim:** The aim of this study was to determine the effects of different chemical preservatives such as hydrochloric acid, acetic acid, boric acid,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , sodium fluoride, formalin, thymol, ethanol+polyethylene glycol on urinary iodine measurement in vitro.

**Material and Method:** Taking into consideration the amounts obtained from the reference studies, urine samples were transferred to each tube prepared for different preservative chemicals, with a final volume of 10 mL from the urine pool. Iodine analyzes were repeated at least five times in each tube and basal urine samples appropriate to these tubes.

**Results:** The interferences of the urine iodine analysis results in the chemical preservatives used were 1% (v/v) 100 g/L thymol, 0.5% (w/v)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 1% (w/v)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 1% (v/v) 6N HCl, 0.25% (v/v) 100 g/L thymol, 1% (v/v) 50% acetic acid, 1% (w/v) boric acid, 1.8% (w/v) boric acid and 10 mL/L formalin with 0.15 mol/L NaCl, respectively. In addition, while the parameters which have the effects of basal pathological urine levels on iodine analysis at acceptable levels were protein and leukocyte counts, the parameters which have the effects of 1:2 of diluted samples at acceptable levels were glucose, bilirubin, urobilinogen, ketone (acetoacetic acid), erythrocyte counts and epithelial counts. However, the effects of both basal and 1:2 dilution levels of the urine sample, which had significant levels of nitrite, leukocyte and bacteria, on iodine analysis were not acceptable.

**Conclusion:** Considering the lack of scientific data in the literature for the types and levels of preservative chemicals that can be used in urinary iodine analyzes and the protective chemical knowledge suggested in the test guides of different manufacturers, the results of this study will contribute to the determination of suitable preservatives for iodine analysis in routine laboratory applications.

**Key Words:** Urine, Iodine Analysis, Preservatives, Sandell-Kolthoff Reaction

## 1. GİRİŞ

İyot, tiroit hormonları olan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) sentezi için gerekli bir eser elementtir. Eksikliği çocuklarda zihinsel ve fiziksel gelişmede zayıflama ve ayrıca yetişkinlerde guatr hastalığına neden olur. İnsan vücudu toplamda 15-20 mg iyot içerir ve bu miktarın yaklaşık %70-80'ni tiroit bezinde lokalizedir (Hassanien ve ark. 2003). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), okul öncesi çocuklar için 90 µg, okul dönemi çocukları için 120 µg, ergenler ve yetişkinler için 150 µg ve hamile ve emziren kadınlar için 220 µg günlük iyot alımını önermektedir (WHO/UNICEF/ICCIDD 1996). Günümüzde insanların günlük iyot gereksinimleri iyotlu tuzlarla sağlanmaktadır. Günlük iyot alınımının yeterliliğinin değerlendirilmesi için süt, serum, idrar gibi farklı biyolojik numunelerde iyot düzeylerinin belirlenmesinde farklı metotlar tanımlanmıştır (Azizi ve ark. 2002; Nikolic ve ark. 2005; Hedayati ve ark. 2007). Ancak günümüzde rutin amaçlı sık kullanılan numune türü 24-saatlik idrar olup, sık kullanılan metotlar ise Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) ve kolorimetrik Sandell-Kolthoff (S-K) reaksiyonudur.

Rutin uygulamalarda idrar numunelerinde yapılan analizler asemptomatik, konjenital veya herediter hastalıkların tanısında, hastalık progresyonunun monitorizasyonunda, tedavi etkinliklerinin veya komplikasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Coe ve ark. 1992). Doğru ve güvenilir bir test sonucu için idrar numune bütünlüğünün korunması esastır. Biyolojik numunenin stabilitesi optimum laboratuvar sonuçları için önemli bir faktördür ve metodolojik standardizasyon diyet, numune toplama ve idrar örneklerinin korunması gibi hasta ve örnek hazırlama koşullarına odaklanır. İdrar toplama için kullanılan koruyucu kimyasallar test edilen madde ve kullanılan metoda göre değişmektedir. Bu kimyasallar (hidroklorik asit, asetik asit, borik asit, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, sodyum florid, formalin, timol, etanol + polietilen glikol) genellikle mikroorganizmaların üremesini engellerler. Bu koruyucu kimyasallardan hidroklorik asit, asetik asit, borik asit, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, sodyum florid idrar numunelerinde farklı tipte moleküllerin analizi için tercih edilirken; formalin, timol, etanol + polietilen glikol idrar sediment analizlerinde tercih edilmektedir (Schiwara ve ark. 1992; Schumann ve ark. 1995; Kouri ve ark. 2002; Feres ve ark. 2011). Ancak idrar iyot analizlerinde kullanılacak koruyucu kimyasalların tipleri ve düzeyleri için

literatürde bilimsel veriler mevcut olmayıp, farklı üretici firmaların test kılavuzlarında önerilen koruyucu kimyasal bilgileri birbirleri ile çelişebilmektedir. Bu durum dikkate alındığında, bu çalışmada idrar toplama için idrar analitlerinin stabilizasyonunu sağlamada kullanılan hidroklorik asit, asetik asit, borik asit, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, sodyum florid, formalin, timol, etanol + polietilen glikol gibi farklı özellikteki koruyucu kimyasalların idrar iyot ölçümü üzerine etkilerinin düzeylerinin in vitro belirlenmesi amaçlanmıştır.

İn vitro interferanslar, biyokimyasal analizlerin biyolojik sıvıların (serum, plazma, idrar, beyin omurilik sıvısı gibi) kompleks matrislerinde yapılmasından kaynaklı gerçekleşmektedir. Bu sıvılar yüzlerce bileşen içermekte olup; bu bileşenler ölçümü yapılacak analitin fiziksel, kromatografik veya spektral özelliklerini de taklit edebileceği gibi, bu bileşenlerin kimyasal grupları test reaktifleri ile reaksiyona girebilir (Plebani ve Carraro 1997). Örneğin, serum matrisinin iki önemli bileşeni olan glukoz ve kreatinin için serum glukoz konsantrasyonlarının patolojik artışına paralel olarak kreatinin analizleri ile klinik tablo ile uyumlu olmayan anlamlı yüksek kreatinin değerleri saptanabilmektedir (Mak ve ark. 1997). Serum glukoz konsantrasyonlarının patolojik artışlarında saptanan yalancı yüksek kreatinin sonuçları gibi numune matrisinde bulunan bir bileşenin patolojik artışının diğer matris bileşeninin analizine olan potansiyel interferansının önceden bilinmesi rutin laboratuvar uygulamalarında birtakım düzeltici ve önleyici tedbirlerin alınmasına katkı sağlamaktadır. Ancak literatürde idrar matris bileşenlerinin idrar iyot ölçümü üzerine olan interferansına yönelik bilimsel bir veri yoktur. Bu durum dikkate alındığında, bu çalışmada farklı tipte ve oldukça değişken düzeylerdeki analitlerin (glukoz, protein, bilirubin, ürobilinojen, keton, nitrit, hücreler, kristaller, silindirler gibi) patolojik düzeylerde oluşturduğu idrar matrisinin idrar iyot ölçümü üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

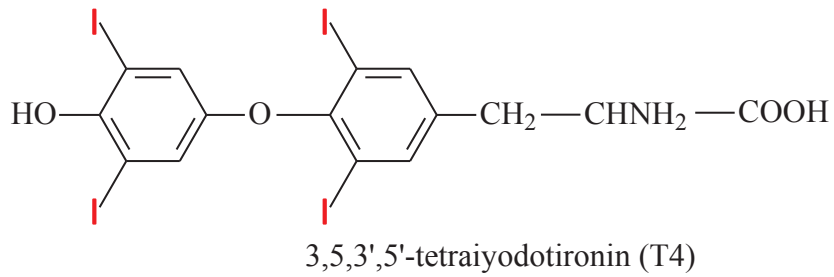
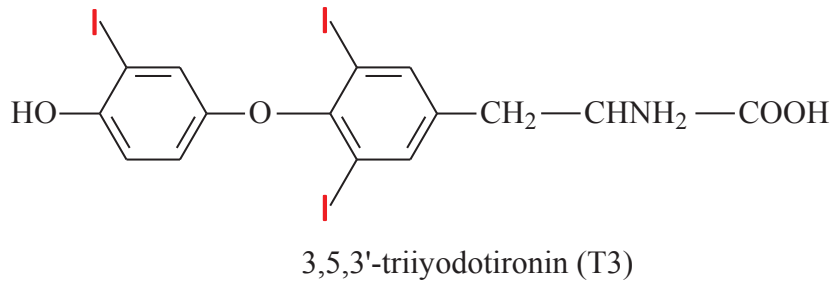
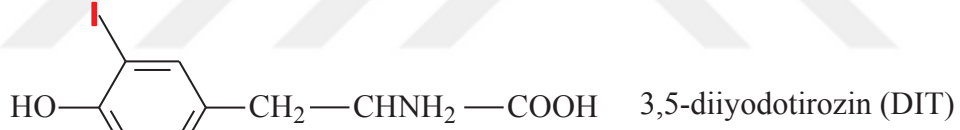
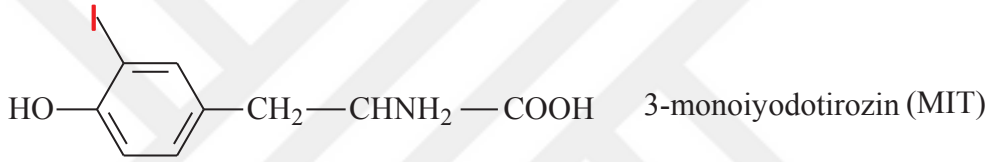
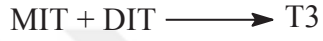
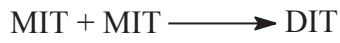
### 2.1. İyot

İyot, atom numarası 53 olan stabil halojenler grubundan bir elementtir. Kimyasal olarak iyot halojenlerin en az reaktif olanı, astatin'den sonra en elektropozitif olanıdır. Standart koşullar altında mor-siyah metalik olmayan katı formdadır. Erime noktası 113,7 °C olup bu sıcaklıkta koyu menekşe rengindedir. Bu element 1811 yılında Fransız kimyager Bernard Courtois tarafından keşfedildi ve ardından Joseph Louis Gay-Lussac tarafından Yunanca “menekşe rengi” anlamında gelen “iyot” olarak isimlendirildi (Crosland, 2004).

İyot, iyodit ( $I^-$ ), iyodat ( $IO_3^-$ ) ve periyodat anyonları şeklinde farklı oksidasyon durumlarında bulunabilir. Besinsel alım için en ağır esansiyel mineraldir. Erişkin bireyler için iyot gereksinimi 150  $\mu g/g\u00fcn$  (FAO/WHO 2002, IOM 2001) olup; başlıca iyot kaynakları deniz havasındaki molek\u00fcler iyot, besinler ve i\u00e7me sularıdır. Deniz seviyesinden uzaklaştık\u00e7a toprağın iyot i\u00e7eriğ\u0131 azaldığından besinsel eksikliğin \u00f6nlenmesi i\u00e7in g\u00fcn\u00fcm\u00fczde sofrta tuzlarına iyot katılmaktadır (Omer, 2015).

İyot, tiroit hormonları olan tiroksinin (T4) ve triiyodotironinin (T3) sentezi i\u00e7in gerekli olan \u00f6nemli bir eser elementtir. İnsan v\u00fccudu 15-20 mg iyot i\u00e7erir ve %70-80'i tiroit bezinde bulunur. Tiroit bezinden alınan iyot formu olan  $I^-$ , hidrojen peroksit ve tiroit peroksidaz ile  $I_2$  (iyodin) formuna oksitlenir. Aynı enzim tiroit folik\u00fclleri i\u00e7erisinde kolloid damlacıkları halinde depolanan bir glikoprotein olan tiroglobulinin tirozin kalıntılarına okside olmuş aktif iyotları bağlayarak 3-monoiyodotirozin (MIT) ve 3,5-diiyodotirozin (DIT) oluşturarak organifikasyon ger\u00e7ekleşir. MIT'ler ve DIT'ler tiroit hormonları olan T3 ve T4'ü oluşturmak i\u00e7in birleşirler (Şekil 2.1) (Hall'dan, 2016). Bu tiroit hormonları, tiroglobuline bağlıdır ve tiroit kolloidinin ana bileşeni olarak depolanır. Tiroit stimule edici hormon (TSH) ile h\u00fccrenin uyarılması sonrası proteolitik enzimlerce T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılır ve bu hormonlar kana salınır. Tiroit hormonları, gelişmekte olan beyin, kas, kalp, hipofiz ve b\u00f6brek gibi hedef organlarda karbonhidrat, lipit, protein ve bazı inorganik bileşiklerin (kalsiyum ve fosfor

gibi) metabolizmalarının düzenlenmesinde çok sayıda etkiye sahiptir (Ömer, 2015, Hall, 2016).



Şekil 2.1. 3-monoiyodotirozin, 3,5-diiodotirozin, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'ün kimyasal yapıları

Bu hormonlar çeşitli vücut hücrelerinde görevlerini yaptıktan sonra deiyodinasyon, deaminasyon ve dekarboksilasyon reaksiyonları ile inaktive olurlar. Temel inaktivasyon reaksiyonu deiyodinasyon olup, serbest kalan iyot tiroit bezi tarafından yeniden kullanılabilirken, geri kalan ekstrasellüler bölgeye geçen iyot idrarla atılır. Tipik olarak, idrar, alınan tüm iyodun %90'ından fazlasını içerir. Kalanların çoğu karaciğerde glukuronik asit veya sülfatla bağlanarak dışkı ile atılır veya küçük bir miktar ter içinde de atılabilir (Ömer, 2015).

### **2.1.1. Besin Kaynakları**

Gıdaların iyot içeriği, içinde yetiştirildiği toprağın iyot içeriğine bağlıdır. Doğada bulunan iyotların çoğu, iyot tuzları şeklinde deniz suyunda bulunur. Deniz yosunları ve deniz yosunlarını besin olarak kullanan balıklar da iyot bakımından zengindir. Bu nedenle deniz yosunu gübresi ile yetiştirilen sebze ve resiflerde yaşayan balık tüketen popülasyonlar yüksek iyot alımına sahiptir. Yumurta, et, süt ve süt ürünleri, tahıl taneleri, kuru baklagiller, kurutulmuş sebzeler ve kurutulmuş meyveler de dâhil olmak üzere çok çeşitli yiyecekler farklı düzeylerde iyot içermekle beraber iyi besinsel iyot kaynakları deniz balıkları ve kabuklu deniz hayvanlarıyla sınırlıdır (Tablo 2.1) (FAO/WHO 2002). Gıdaların iyot içeriği coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermekte olup 30 µg/100 g ile 800 µg/100 g arasındadır. Bu nedenle, bir coğrafi bölgeden gelen yiyeceklerin ortalama iyot içeriği başka bir coğrafi bölgede yaşayan popülasyonunun günlük ihtiyacı olan iyot alımının belirlenmesinde yeterli olmayabilir (Pearce ve ark. 2013, Gaitan, 1990).

**Tablo 2.1.** Bazı gıdaların iyot içeriği ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )

Gıda	Taze ürün		Kurulmuş ürün	
	Ortalama	Aralık	Ortalama	Aralık
Balık (tatlı su)	30	17-40	116	68-194
Balık (deniz)	832	163-3,180	3,715	471-4,591
Kabuklu deniz hayvanı	798	308-1,300	3,866	1,292-4,987
Et	50	27-97	-	-
Süt	47	35-56	-	-
Yumurtalar	93	-	-	-
Tahıl taneleri	47	22-72	65	34-92
Meyveler	18	10-29	154	62-277
Baklagiller	30	23-36	234	223-245
Sebzeler	29	12-201	385	204-1,636

### 2.1.2. İyot Eksiklikleri

Besinlerle günlük iyot gereksiniminin karşılanamadığı durumlarda iyot yetersizliği hastalıkları olarak tanımlanan gelişimsel ve fonksiyonel hastalıklar ortaya çıkabilir. İyot eksikliği, tiroit hormonu üretiminin azalmasına yanıt olarak TSH artmasına neden olur. TSH hedef organların hem büyüme gelişmesini hem de hormon salgılamalarını uyaran tropik bir hormondur. Bu yüzden TSH'nin stimülasyon etkisinin bir sonucu guatr olarak gelişir. Ciddi iyot eksikliği hipotiroidizm gibi fonksiyonel ve gelişimsel anormalliklere de yol açar. Hipotiroidi, bebeklerde ve çocuklarda fiziksel ve zihinsel geriliğe neden olur. Yenidoğanda iyot eksikliği perinatal mortaliteye, bebek ölümlerine ve düşük doğum ağırlığına neden olur. Fetal ve neonatal dönemde ciddi iyot eksikliği zihinsel ve diğer nörolojik gerilik ve sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişmesinde gecikme ile karakterize olan kretinizme yol açabilir (Vaivada ve ark. 2017). Yetişkinlerde, letarji ve zihinsel fonksiyonda azalmaya neden olur. Farklı yaş gruplarında iyot eksikliği problemleri iyot eksikliği hastalıkları olarak tanımlanır. İyot eksikliği hastalıkları zihinsel gerilik, hipotiroidizm, guatr, kretinizm ve farklı derecelerde büyüme ve gelişimsel anormallikleri içerir. İyodun besinsel alınımindaki yetersizlikler, iyodun bağırsaklardan yetersiz emilimi, dışkı, idrar ve terde iyot atılımının artması, gebelik ve laktasyon dönemi, vücudun tiroit hormonlarına olan

ihtiyacın artması ve anti-tiroit ilaçlarla uzun süreli tedavi iyot eksikliği hastalıklarının nedenleri olarak sıralanabilir (Zimmermann ve Boelaert 2015).

Dünya genelinde iyot eksikliği hastalıkları, 130 ülkede önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Yaklaşık 740 milyon insanın (dünya nüfusunun %13'ü) guatrdan etkilendiği, yaklaşık 2,23 milyar insanın (dünya nüfusunun %38'i) iyot eksikliği hastalıkları için risk altında olduğu tahmin edilmektedir. Ek olarak Doğu Akdeniz (nüfusunun %32'si), Afrika (nüfusunun %20'si), Avrupa (nüfusunun %15'i) ve Güneydoğu Asya (nüfusunun %12'si), Amerika (nüfusunun %5'i), Batı Pasifik (nüfusunun %8'i) yüksek guatr prevalanslarına sahiptirler (Maniakas ve ark. 2018, Zimmermann, 2008, ICCIDD/UNICEF/WHO 2001).

### **2.1.3. İyot Gereksinimlerini Etkileyen Faktörler**

İyot, gıdalarda çeşitli kimyasal formlarda bulunur. Normal şartlar altında mide ve bağırsaklarda emilen diyetle alınan iyot Emilimi %90'dan fazladır. Bazı iyot içeren bileşikler bir değişikliğe uğramadan emilebilirler. Tiroit bezi, yeterli miktarda tiroit hormon sentezleyebilmesi için günde yaklaşık 60 µg iyot yakalar. Tükürük bezleri, meme, koroid pleksus ve gastrik mukoza gibi diğer farklı dokular da iyodu konsantre edebilir. Tiroit hormon sentezinde iyot kullanımı için bazı moleküllere ve minerallere ihtiyaç vardır. Örneğin; selenyum eksikliği karaciğerde T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe eder. Demir eksikliği tiroit metabolizmasını zayıflatır ve vücut ısısının kontrol edilememesine neden olur. Protein malnütrisyonu iyot Emilimini ve metabolizmasını etkileyerek tiroidal iyot klirensini azaltır (Zimmermann, 2008, ICCIDD/UNICEF/WHO 2001).

Bazı gıdalar, tiroit hormon üretimini ya da kullanımını interfere eden maddeler olan guatrojenler içerir. Guatrojen içeren besinler arasında lahana, brokoli, karnabahar, şalgam, bambu filizleri, mısır, soya unu, lima fasulyesi ve darı sayılabilir. Ek olarak besin alınımına eşlik eden iyot eksikliği olmadığı sürece bu maddelerin bilinen klinik bir önemi yoktur (IOM 2001, FAO/WHO 2002).



#### 2.1.4. İyot İçin Tavsiye Edilen Besin Alımları

İyodun besinsel alınımında gereksinimlerin belirlenmesinde World Health Organization (WHO)/United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF)/International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) idrar iyot atılımı ve ultrasonografi ile tiroit büyüklüğünün değerlendirilmesini tavsiye etmektedir (ICCIDD/UNICEF/WHO 2001). Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/WHO/U.S. Institute of Medicine (IOM) tarafından rapor edilen iyot için tavsiye edilen besin alımları Tablo 2.2'de gösterilmiştir (IOM'den, 2001; FAO/WHO'dan, 2002).



**Tablo 2.2.** İyot için önerilen alım miktarının karşılaştırılması: FAO/WHO'nun TEBA (2002) ve IOM'nin ÖBT'si (2001)

FAO/WHO (2002)		IOM (2001)	
Yaş grupları	TEBA (µg/gün)	Yaş grupları	KA (µg/gün)
Bebekler		Bebekler	
0 - 6 ay	90	0 - 6 ay	110
7 - 11 ay	135	7 - 12 ay	130
			<b>ÖBT</b> (µg/gün)
Çocuklar		Çocuklar	
1 - 3 yaş	75	1 - 3 yaş	90
4 - 6 yaş	110	4 - 8 yaş	90
7 - 9 yaş	100		
Oğlanlar		Oğlanlar	
10 - 11 yaş	135	9 - 13 yaş	120
>12 yaş	110	14 - 18 yaş	150
Kızlar		Kızlar	
10 - 11 yaş	140	9 - 13 yaş	120
>12 yaş	100	14 - 18 yaş	150
Erkekler		Erkekler	
19 - 65 yaş	130	19 - 30 yaş	150
>65 yaş	130	31 - 50 yaş	150
		51 - 70 yaş	150
		>70 yaş	150
Kadınlar		Kadınlar	
19 - 65 yaş	110	19 - 30 yaş	150
>65 yaş	110	31 - 50 yaş	150
		51 - 70 yaş	150
		>70 yaş	150
Hamilelik		Hamilelik	
1. üç aylık dönem	200	14 - 18 yaş	220
2. üç aylık dönem	200	19 - 30 yaş	220
3. üç aylık dönem	200	31 - 50 yaş	220
Emzirme		Emzirme	
0 - 3 ay	200	14 - 18 yaş	290
4 - 6 ay	200	19 - 30 yaş	290
7 - 12 ay	200	31 - 50 yaş	290

TEBA: Tavsiye Edilen Besin Alımı, KA: Kabul Edilebilir Alım  
ÖBT: Önerilen Besin Tüketimi

### 2.1.5. Toksikite ve Tolere Edilebilir Üst Alım Düzeyleri

Elemental iyot oksitleyici bir tahriş edicidir ve cilt ile doğrudan temas lezyonlara neden olabilir. Yetişkin bir birey için letal doz 30 mg/kg'dır. İyot tentürü gibi yüksek elemental iyot konsantrasyonuna sahip çözeltiler ile temizlik ve antisepsi için kullanılan povidon-iyot (Betadine) gibi çözeltiler kullanım süresinin uzaması durumunda döküntülerle karakterize doku hasarına neden olabilir (Lowe ve ark. 2006). Aşırı miktarlarda alınan iyot, selenyum eksikliği varlığında daha sitotoksik olabilir (Smyth, 2003). Lugol çözeltisinde iyot yaygın bir tıbbi dezenfektan formülasyonunda kullanılmasına rağmen, çözeltide kullanılan potasyum iyodür (KI) ile reaksiyona girmesi üzerine triiyodid olur ve bu nedenle toksik değildir. Akut iyot zehirlenmesinin belirtileri arasında ağız, boğaz ve mide yanması, karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, ishal, zayıf nabız, kalp rahatsızlığı, koma ve siyanoz bulunur (Bech, 1989).

Çoğu insan, otoimmün tiroit hastalığı ve iyot eksikliği olan bazı alt grupların dışında, yiyeceklerden fazla iyot alımına karşı çok toleranslıdır. Ancak bazı bireylerde yiyeceklerden yüksek miktarda iyot alımı, su ve besin takviyeleri; guatr, hipotiroidizm, hipertiroidizmi, aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkili olabilir (Farebrother ve ark. 2017). IOM'nin iyot alımlarının üst sınırları için önerileri Tablo 2.3'de verilmiştir (IOM'den, 2001).

**Tablo 2.3.** Çeşitli yaş gruplarında iyot için tolere edilebilir üst alım seviyeleri (UL)

<b>Grup</b>	<b>µg/gün iyot</b>
Bebekler	Belirlemek mümkün değil
Çocuklar	
1 - 3 yaş	200
4 - 8 yaş	300
9 - 13 yaş	600
Gençler, 14 - 18 yaş	900
Yetişkinler, ≥ 19 yaş	1,100
Hamile kadınlar	
14 - 18 yaş	900
>19 yaş	1,100
Emziren kadınlar	
14 - 18 yaş	900
>19 yaş	1,100

## 2.2. İdrar Kompozisyonu

İdrar, kan dolaşımındaki atık ürünlerin uzaklaştırılması için böbrek fonksiyonları ile açığa çıkan bir vücut sıvısıdır (Brunzel, 2004). İdrar oluşumunda ilk aşama afferent arteriyollerle gelen kanın sıvı kısmının glomerüllerden süzülmesi ile ultrafiltratın açığa çıkmasıdır. Ultrafiltratın bileşimi plazma ile benzerdir. Ancak ultrafiltrat nefronlarda proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanallardan geçerken sekresyon ve reabsorbsiyon fonksiyonları ile su ve solüt bileşimi büyük oranda değişir ve idrar kompozisyonu ultrafiltrattan çok büyük farklılıklar gösterir (Mehmetoğlu, 2004).

İdrar kompozisyonunun %95-96'sı su olup, geri kalan kısım organik maddeler (üre, ürik asit, kreatinin, amonyak, amino asitler, purinler, hormon metabolitleri, enzimler, vitamin & metabolitleri gibi) ve inorganik maddelerden (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klor, fosfor, demir, bakır, çinko, iyot, flor, kobalt gibi) oluşur (Sözmen ve ark. 2004). Sağlıklı bir bireyde normal idrar bileşenleri Tablo 2.4'te gösterilmiştir (Wallach'dan, 2007). Ancak bazı maddeler idrarda ya hiç bulunmamasına veya saptanamayacak düzeylerde bulunmasına rağmen patolojik durumlarda idrar çıkışları artabilmektedir. Bunlar; proteinler (albümin ve/veya globulinler), karbonhidratlar, keton cisimleri, bilirubinler, hemoglobin, miyogloblin, hücreler (eritrositler, lökositler, epitelyum hücreleri gibi), silendirler ve kristallerdir.

**Tablo 2.4.** Normal idrar bileşenleri

<b>Analit</b>	<b>Normal Aralık</b>
Amonyak	30-50 mmol/L
Amilaz	<400 IU/L
Kalsiyum	<300 mg/gün
Klor	110-250 mmol/gün
Kreatin	Yetişkin bireyler: <100 mg/gün (kreatinin <%6'sı) Gebe bireyler: Kreatinin <%12'si Çocuklar (<1 yaş): Kreatinin düzeylerine eşit Çocuklar (>1 yaş): Kreatinin <%30'u
Kreatinin	1,0-1,6 g/gün
Sistin	10-100 mg/gün
δ-aminolevunilik asit	0-5,4 mg/gün
Demir	100-300 ng/gün
Hemoglobin	0-1 mg/gün
İyot	100-200 µg/L (diyete bağlı değişmektedir)
Magnezyum	70-120 mg/gün
Miyogloblin	<35 ng/mL
Lizozim	<2 µg/mL
Osmolalite	300-1090 mOsm/kg
Oksalat	2-60 mg/gün
pH	5,0-8,0
Fosfor	400-1300 mg/gün (diyete bağlı değişmektedir)
Potasyum	25-100 mmol/gün (diyete bağlı değişmektedir)
Protein	<150 mg/gün
Albümin	<30 mg/gün
Sülfür	0,7-3,5 g/gün
Sodyum	100-260 mmol/L (diyete bağlı değişmektedir)
Spesifik gravite	1,001-1,035
Total solüt (katı madde)	30-70 g/L
Üre	7-16 g/gün
Ürik asit	300-800 mg/gün
Ürobilinojen	<4 mg/gün
Volüm	600-200 mL/gün

### 2.3. İdrar Numunelerinin Toplanmasında Kullanılan Koruyucu Kimyasallar

İdrar numunesi toplama için kullanılan koruyucu kimyasallar test edilen molekül ve kullanılan metoda göre değişmektedir. Bu kimyasalların çoğu etkilerini mikroorganizmaların üremesini engelleyerek gösterir. Rutin laboratuvar uygulamalarda tercih edilen numune türü sabah alınan ilk idrar örneği olup, ideal olan analizlerin

numune alınımından sonra 30 dakika (en fazla 2 saat) içinde yapılmasıdır. Eğer idrar analizlerinin 2 saat içerisinde analizi mümkün değil ise numuneler +4°C’de 6-8 saat ışık almayan (özellikle ürobilinojen ve bilirubin gibi ışık hassasiyeti olan moleküller için) bir buzdolabında bekletilebilir. İdrar numunesinin oda sıcaklığında bekletilmesi durumunda bakteri üremesine bağlı ürenin amonyağa dönüştürülmesi ile başta idrar pH’sı artar ve analiz edilecek birçok molekülün stabilizasyonu etkilenebilir (Tablo 2.5). Bu amaçla stabilizatörlerin eklenmesi ile genellikle bakterilerin çoğalması ve idrar analitlerinin metabolik değişiklikleri önlenmeye çalışılır (Brunzel’den, 2004).

**Tablo 2.5.** Oda sıcaklığında 24 saatten fazla bekletilen idrar numunelerinde meydana gelen bazı değişiklikler

<b>Etkilenen parametre</b>	<b>Değişiklik</b>	<b>Nedeni</b>
pH	Artar	Ürenin amonyağa dönüşümü
Hücreler	Kaybolur	Parçalanma
Kristaller	Kaybolur	Çözünme
Glukoz	Azalır	Glikoliz
Asetoasetik asit	Azalır	Asetona dönüşür
Bilirubin	Azalır	Biliverdine okside olur
Ürobilinojen	Azalır	Ürobiline okside olur

Numunelerin analizleri ve transportunda önerilen koruyucu kimyasal numune oranına dikkat edilmelidir. Tavsiye edilen numune hacmi çoğunlukla kapta bir işaretleme çizgisi ile belirtilir. Kabın içine çok fazla numune eklenirse, koruyucu kimyasalın konsantrasyonu göreceli olarak düşerek etkinliği azalır. Aksi durumda, aşırı miktarda koruyucu kimyasal eklenmesi analizlerde beklenmeyen interferanslara neden olabilir (Delanghe ve Speeckaert 2016). Tablo 2.6’da yaygın olarak kullanılan koruyucu kimyasallar ve kullanım amaçları belirtilmiştir (Brunzel’den, 2004).

**Tablo 2.6.** Yaygın olarak kullanılan koruyucu kimyasallar ve kullanım amaçları

<b>Kimyasal Koruyucu Tipi</b>	<b>Kimyasal Koruyucuların Kullanım Amaçları</b>
6N HCl	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rutin idrar analizleri için uygun değildir</li><li>• Şekilli elemanlara zarar verir ve solütleri presipite eder</li><li>• Bakterisidal ve tehlikelidir</li><li>• Kalsiyum, fosfor, <math>\delta</math>-aminolevulinik asit, oksalat analizleri için uygundur</li></ul>
%50 Asetik asit	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rutin idrar analizleri için uygun değildir</li><li>• Şekilli elemanlara zarar verir ve solütleri presipite eder</li><li>• Bakterisidal ve tehlikelidir</li><li>• Aldosteron, katekolaminler, kortikosteroidler, kortizol, östrojenler, metanefrin, vanilmadeliik asit, homovanilik asit analizleri için uygundur</li></ul>
Borik asit (kristal)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Protein ve şekilli elemanların korunmasında kullanılmaktadır</li><li>• Rutin analizlerde sadece pH'da interferans gözlemlenir</li><li>• Bakteri üremesini yaklaşık 24 saat inhibe ettiğinden idrar kültürü için uygundur</li><li>• Protein, amino asit, ürik asit, 5-hidroksiasetik asit, hidroksiporlin, kortizol, östrojen ve steroidlerin analizleri için uygundur</li></ul>
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (kristal)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rutin idrar analizleri için uygun değildir</li><li>• Porfirinler, porfobilinojenler ve ürobilinojen analizleri için uygundur</li></ul>
Sodyum florid	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rutin idrar analizleri için uygun değildir</li><li>• Glikolizi engeller ve glukoz analizleri için uygundur</li></ul>
Timol	<ul style="list-style-type: none"><li>• İdrarın şekilli elemanlarını korur</li><li>• Protein presipitasyon testlerinde interferansa neden olur</li><li>• Bakteri ve maya üremelerini inhibe eder</li><li>• İdrar sedimenti incelemeleri için uygundur</li></ul>
10 mL/L formalin + 0,15 mol/L NaCl	<ul style="list-style-type: none"><li>• İdrarın şekilli elemanlarını korur</li><li>• Bir indirgeyici substansının olduğu kimyasal testlerde interferansa neden olur</li><li>• İdrar sedimenti incelemeleri için uygundur</li></ul>
80 mL/L etanol + 20 g/L polietilen glikol (Saccomanno fiksatif)	<ul style="list-style-type: none"><li>• İdrarda hücresel elemanların incelenmesinde idealdir</li><li>• Sitolojik çalışmalar için kullanılır</li></ul>

24 saatlik idrar toplama stabil analitlerin miktar tayini için referans yöntem olmasına rağmen; kirlenme, yanlış toplama ve idrar hacminin yanlış hesaplanması preanalitik hatalara neden olabilir. Su alımı ve diürez oranındaki değişikliklerden etkilenmeyen rastgele bir idrar örneğindeki albümin:kreatinin oranı (veya protein:kreatinin oranı) önerilen bir alternatiftir. Ancak protein:kreatinin oranı ile 24 saatlik protein atılımı arasındaki korelasyon proteinüri düzeyleri >1 g/L için beklenen düzeylerde olmayabilir (Guy ve ark. 2009). Ek olarak bazı spesifik proteinler idrarda daha kararsızdır ve 24 saatlik idrar numunesinde bazı uygun özellikte koruyucu kimyasalların eklenmesiyle protein degradasyonları engellenebilir (Eisinger ve ark. 2013).

İdrar strip testlerinde numune +4°C’de muhafaza edilmesi ile 24 saat içinde analizin gerçekleşmesi durumunda koruyucu bir kimyasala ihtiyaç duyulmaz. Numunelerin korunmasında dondurma işlemi idrar strip analizinde soğutma için bir alternatif olarak kabul edilemez. İdrar strip ve flow sitometrik analizlerde koruyucu kimyasal seçimi panelde yer alan parametrelerden analizler için kısmen gerekli olanın belirlenmesine bağlıdır. Örneğin, borik asit bazı test strip reaksiyonlarını etkileyerek bazı test stribi sonuçlarında (örneğin; protein, lökositler ve ketonlar gibi) yalancı negatifliğe neden olabileceği gibi, bazı test sonuçlarına interferansı sınırlıdır. Bazı idrar strip ve flow sitometrik analizler için önerilen koruyucu kimyasallar Tablo 2.7’de ve Tablo 2.8’de gösterilmiştir (Delanghe’den, 2016).

**Tablo 2.7.** İdrar strip analizleri için kullanılacak koruyucu kimyasallar ve etkileri

Test strip reaksiyonları için parametreler	Borik asit	Formaldehit	Civa tuzları	Klorheksidin
Eritrosit	Oldukça Uygun	Uygun değil	Oldukça Uygun	Uygun
Lökosit	Uygun değil	Uygun değil	Uygun	Uygun
Protein	Uygun değil	Oldukça Uygun	Oldukça Uygun	Oldukça Uygun
Glukoz	Uygun değil	Uygun değil	Uygun değil	Uygun değil
pH	Uygun değil	Uygun değil	Uygun değil	Uygun değil



**Tablo 2.8.** Flow sitometrik analizler için kullanılabilir koruyucu kimyasallar ve etkileri

<b>Test strip reaksiyonları için parametreler</b>	<b>Borik asit + Formiyat + Sorbitol</b>	<b>10 mL/L formalin + 0,15 mol/L NaCl</b>	<b>80 mL/L etanol + 20 g/L polietilen glikol</b>
Eritrositler	Uygun	Uygun değil	Uygun değil
Lökositler	Oldukça Uygun	Oldukça Uygun	Oldukça Uygun
Silendirler	Uygun	Uygun değil	Uygun değil
Epitel hücreleri	Oldukça Uygun	Uygun	Uygun değil
Bakteriler	Oldukça Uygun	Oldukça Uygun	Uygun

#### 2.4. İdrarda İyot Tayini

İyot yetersizliği hastalıklarının indikatörleri olarak WHO/UNICEF/ICCIDD idrar iyot atılımı ve ultrasonografi ile tiroit büyüklüğünün değerlendirilmesini tavsiye etmektedir (ICCIDD/UNICEF/WHO 2001). Fetal gelişim ve çocukluk döneminde nörobilişsel gelişim için iyot esansiyel bir mineral olduğundan, iyot düzeylerinin belirlenmesi için hedef gruplar hamile kadınlar ve yenidoğanlardır. Diyetle alınan iyotların %90'ından fazlasının idrarla atılması ve numune alınma işleminin non-invazif olması diyetle yeterli iyot alımının iyi bir göstergesi olarak idrar iyot analizlerini ön plana çıkarmaktadır. Toplumlarda besinsel iyot alımının en iyi göstergesi olarak kullanılan idrar iyot konsantrasyonları için uluslararası organizasyonların önerdikleri aralıklar Tablo 2.9'da gösterilmiştir (WHO/UNICEF/ICCIDD'den, 1996; Rao'dan, 2015).

**Tablo 2.9.** Besinsel iyot alınımının değerlendirilmesinde kullanılan idrar iyot konsantrasyonları için önerilen aralıklar

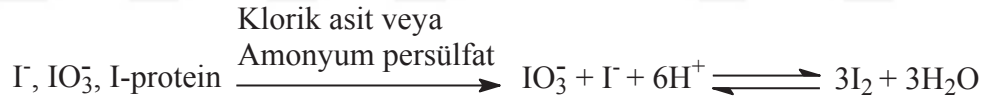
<b>İdrar iyot konsantrasyonları</b>	<b>Besinsel iyot alınımı</b>
0 - 0,15 $\mu\text{mol/L}$ (0 - 19 $\mu\text{g/L}$ )	Ciddi eksiklik
0,16 - 0,38 $\mu\text{mol/L}$ (20 - 49 $\mu\text{g/L}$ )	Orta derecede eksiklik
0,40 - 0,78 $\mu\text{mol/L}$ (50 - 99 $\mu\text{g/L}$ )	Hafif derecede eksiklik
0,79 - 1,56 $\mu\text{mol/L}$ (100 - 199 $\mu\text{g/L}$ )	Optimal besin yolu ile iyot alımı
1,57 - 2,36 $\mu\text{mol/L}$ (200 - 299 $\mu\text{g/L}$ )	Yeterli iyot alınımından fazlası
$\geq 2,37$ $\mu\text{mol/L}$ ( $\geq 300$ $\mu\text{g/L}$ )	Aşırı iyot alınımı

İdrar iyot konsantrasyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan numune türü sabah ilk idrardır. 24 saatlik idrar numune toplama sırasında yaşanan güçlüklerden dolayı çok tercih edilmemektedir (Khazan ve ark. 2013). Spot idrarda iyot/kreatinin oranı bazı çalışmalarda kullanılmış olmasına rağmen, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda kullanışlı değildir. Çünkü; idrar kreatinin atılımının miktarları protein alımına, beslenme kalitesine ve yaşa bağlı olduğundan idrar kreatinin konsantrasyonları bireyler arasında değişkenlik gösterebilir (Soldin, 2002). Farklı çalışmalarda idrar iyot analizleri için UV-Vis spektrofotometresi, atomik absorpsiyon spektrometresi, gaz kromatografisi, kütle spektrometresi, iyon selektif elektrotlar, Sandell-Kolthoff reaksiyonu ve çift indüklenmiş plazma kütle spektrometresi farklı metotların kullanılabileceğini göstermiştir (Ohashi ve ark. 2000; Mesko ve ark. 2010; Shelor ve Dasgupta 2011). Özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki popülasyonlarda besinsel iyot alınımı düzeylerini değerlendirmek için uygulanan metotların hızlı, güvenilir, uygun maliyetli olmaları beklenmektedir. Günümüzde idrar iyot analizlerinin neredeyse tamamına yakını Sandell-Kolthoff reaksiyonu adı verilen spektrofotometrik metot ve ICP-MS metodu ile yapılmaktadır.

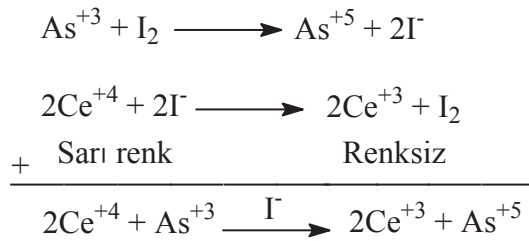
### 2.4.1. Sandell-Kolthoff Reaksiyonuna Dayanan Metotlar

Besinsel iyot alınımı düzeylerinin değerlendirmesinde hızlı, güvenilir, uygun maliyetli olması nedeniyle WHO-ICCIDD'nin önerdiği bir metottur (WHO/UNICEF/ICCIDD 2004; Murillo ve ark. 2005). Metot ilk kez Sandell ve Kolthoff tarafından tanımlanmış olup, iki aşamalıdır (Sandell ve Kolthoff 1934). İlk aşamada numunede diğer moleküllere bağlı olarak bulunan  $I^-$  ve  $IO_3^-$ 'nin klorik asit ( $HClO_3$ ) veya amonyum persülfat kullanılarak  $I_2$  olarak serbestleştirme işlemlerini (özümseme) içerir. İkinci aşama işlemler ise iyoditin sarı renkli seryum (IV) ( $Ce^{+4}$ ) ve arsenik (III) ( $As^{+3}$ ) arasındaki redoks reaksiyonundaki katalitik etkisi ile renksiz seryum (III) ( $Ce^{+3}$ ) ve arsenik (V) ( $As^{+5}$ )'in açığa çıkması esasına dayanır. Sarı renkli seryumun rengindeki azalma spektrofotometrik olarak 405-420 nm'lerde ölçülür (Şekil 2.2) (Zhang'dan, 2005). İyot konsantrasyonu için kolorimetrik cevap Beer-Lambert kanununa göre  $-\ln(A_t) = Eğim [I_2] + sabit değer$  olarak tanımlanabilir (Dunn, 1992).

#### 1. Basamak



#### 2. Basamak



Şekil 2.2. Sandell-Kolthoff reaksiyon şeması

Literatürde klasik Sandell-Kolthoff metodu üzerine temellendirilmiş 3 modifiye uygulama vardır. Bunlardan ilki, ıslak parçalama işlemi olarak adlandırılan iyodinin serbestleştirme işlemi için klorik asit veya perklorik asidin kullanıldığı uygulamalardır

(Dunn ve ark. 1993). Ancak bu kimyasalların toksik ve patlayıcı özelliklerinin olması, saatler süren işlem basamakları ve laboratuvar güvenliği için özel ekipmanların gerekliliği gibi nedenlerden dolayı tercih edilmemektedir. İkinci uygulama, toksik ve patlayıcı olmayan amonyum persülfatın ve mikroplakaların kullanıldığı mikropilaya uygulamalarıdır (Pino ve ark. 1998). Son uygulama ise FAST B metodu olarak bilinen ve redoks indikatörü olarak ferroinin kullanıldığı yarı kantitatif uygulamadır (Gnat ve ark. 2003). Klorik asit ve amonyum persülfatın kullanıldığı Sandell-Kolthoff metodu uygulamalarının ICP-MS ile uyumunu gösterir yeterli sayıda veri bulunmaktadır (Ohashi ve ark. 2000; Jooste ve Strydom 2010).

#### **2.4.2. Çift İndüklenmiş Plazma Kütle Spektrometresi (ICP-MS)**

ICP-MS bir kütle spektrometresi türü olup, numunelerde ppq ( $1/10^{15}$  - part per quadrillion – katrilyonda bir birim) düzeylerinde elementlerin hızlı, doğru ve güvenilir analizlerinde etkin olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem numunenin indüktif olarak eşleşmiş plazma ile iyonlaştırılması ve ardından bu iyonları ayırmak ve ölçmek için bir kütle spektrometresi kullanılması esasına dayanır (Linscheid, 2019). 2000 yılında NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) tarafından idrar iyot konsantrasyonlarının belirlenmesinde ICP-MS kullanımından sonra yıllar içerisinde çoğunlukla seyreltme aşamasının ve internal standartların değiştirilmesiyle ICP-MS prosedürlerinde değişiklikler yapıldı (Allain ve ark. 1990; Caldwell ve ark. 2003; Macours ve ark. 2008). Enstrümantasyon maliyetinin yüksek olmasına rağmen, kalite güvencesine ek olarak ICP-MS uygulamaları ile aynı anda farklı eser elementlerin analizi yapılabildiğinden popülasyonun iyot düzeylerinin uzun dönem monitorizasyonunda kullanımına yönelik öneriler bulunmaktadır. Ancak maliyetin yüksek olması ve sofistike aşamalarının olması bu amaçlı kullanımını sınırlandırmaktadır (Khazan ve ark. 2013).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. İdrar İyot Analizi

İdrar iyot düzeyi ölçümü; WHO-ICCIDD'nin önerdiği kolorimetrik serik-arsenik asit solüsyonunun kullanıldığı Sandell-Kolthoff reaksiyonunu temel alan bir metot ile çalışıldı (WHO/UNICEF/ICCIDD 2004). Klasik Sandell-Kolthoff metodu üzerine temellendirilmiş farklı modifiye uygulamalar arasında Ohashi ve arkadaşlarının mikroplakalarda amonyum persülfat özümsemesi (Ammonium Persulfate Digestion on Microplate - APDM) metodu esas alınmıştır (Ohashi ve ark. 2000). Analizde kullanılan solüsyonlar:

- Amonyum persülfat solüsyonu (1,31 M): 100 g amonyum persülfat deiyonize suda çözünerek çözelti 100 mL'ye tamamlandı. Bu solüsyon her uygulama öncesi taze olarak hazırlandı.
- Arsenik asit solüsyonu (0,05 M): 5 g arsenik asit 100 mL 0,875 M NaOH solüsyonunda çözüldü. Bu solüsyona buz banyosunda 16 mL konsantre sülfürik asit yavaşça ilave edildi. Ardından bu solüsyona 12,5 g NaCl eklenerek karıştırıldı ve çözelti 500 mL'ye tamamlandı. Bu solüsyon karanlık bir ortamda oda ısısında 6 ay stabil idi.
- Serik amonyum sülfat solüsyonu (0,019 M): 6 g tetraamonyum serik (IV) sülfat dihidrat 1,75 M sülfürik asit içinde çözüldü ve çözelti aynı asit solüsyonu ile 500 mL'ye tamamlandı. Bu solüsyon karanlık bir ortamda oda ısısında 6 ay stabil idi.
- İyodin standartlar: 168,6 mg potasyum iyodat ( $KIO_3$ ) 100 mL deiyonize suda çözünerek 7,88 mmol/L (1000 mg/L iyodin) stok solüsyon elde edildi. Bu stok solüsyon 100 kat ve 10 000 kat dilüe edilerek 5 seviye standart elde edildi. Bunlar: 4,37  $\mu\text{mol/L}$  (553  $\mu\text{g/L}$ ), 2,37  $\mu\text{mol/L}$  (300  $\mu\text{g/L}$ ), 1,18  $\mu\text{mol/L}$  (150  $\mu\text{g/L}$ ), 0,79  $\mu\text{mol/L}$  (100  $\mu\text{g/L}$ ), 0,40  $\mu\text{mol/L}$  (50  $\mu\text{g/L}$ ). Bu solüsyon karanlık bir ortamda +4°C'de 6 ay stabil idi.

APDM metoduna göre idrar iyot analiz aşamaları:

- Polipropilen tüplere (screw cap - P.P., 15 mL ISOLAB) standartlar ve idrar numunelerinden 500 µL pipetlendi ve üzerlerine 1000 µL amonyum persülfat solüsyonu eklendi (final konsantrasyon 0,87 M).
- Bu tüpler 100°C±5°C sıcak su banyosunda 60 dakika bekletildi.
- Amonyum persülfat ile özümsemeden sonra tüplerin üstünde buharın yoğunlaşmasını önlemek ve sindirimi durdurmak için tüpün tabanları, musluk suyuyla oda sıcaklığına soğutuldu.
- Ardından tüpler açılarak 50 µL'lik alikotlar 96-kuyucuklu mikroplakadaki uygun pozisyondaki kuyucuklara transfer edildi.
- Mikroplakadaki kuyucuklara 100 µL arsenik asit solüsyonu eklenip karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 15 dakika bekletildi. Sonra bu karışımlara 1 dakika içinde 50 µL serik amonyum sülfat solüsyonu çok kanallı otomatik pipetle eklendi.
- Reaksiyon karışımı 30 dakika 22°C±1°C'de bekletildi. Ardından bir mikroplaka okuyucuda (AccuReader M965/965+, Metertech Inc. Version 1.13, Taiwan) 405 nm'de absorbanlar ölçüldü.

### 3.2. İdrar Havuzunun Hazırlanması

Bu çalışmada idrar havuzu hazırlamak için sigara/alkol kullanmayan, son iki ayda vitamin ilaçları dâhil herhangi bir ilaç kullanmayan, kronik veya akut herhangi bir hastalığı olmayan 3 kadın ve 3 erkek sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Gönüllülerden mesanede en az 2 saat bekleyen idrar numuneleri günün herhangi bir saatinde ilk bölümü dışarı yapıldıktan sonra idrarın sonraki bölümü steril idrar bardaklarında toplandı (rastgele idrar örneği veya orta idrar) ve bu numuneler birleştirilerek idrar havuzu oluşturuldu. Elde edilen idrar havuzu gün içi/günler arası tekrarlanabilirlik çalışmalarında, koruyucu kimyasalların idrar iyot ölçümü üzerine etkilerinin değerlendirilmesi çalışmalarında ve idrar iyot ölçümünde kullanılacak uygun dilüentin belirlenmesi çalışmalarında kullanıldı.

### 3.3. Metodun Analitik Performansının Değerlendirilmesi

Metodun prezisyonunun değerlendirilmesi amacı ile hazırlanan idrar havuzundan alınan 12 mL idrar numunesi aynı ölçüm serisi içinde idrarda iyot 15 kez çalışılarak gün içi tekrarlanabilirlik çalışması yapıldı. Yine idrar havuzundan alınan 12 mL idrar numunesi 2 porsiyona ayrılarak diğer 2 gün günde 5 kez idrarda iyot çalışılarak günler-arası tekrarlanabilirlik çalışması yapıldı.

Metodun saptama limitini (limit of detection - LoD) belirlemek için kör numune olarak deiyonize suyun kullanıldığı analizlerde 15 farklı ölçüm yapıldı. Analizler sonucunda iyot sonuçları için elde edilen ortalama ( $X$ ) ve standart sapma ( $SS$ ) değerleri kullanılarak LoD,  $X_{kör} + 3xSS_{kör}$  formülü ile hesaplandı (Pierson-Perry ve ark. 2012).

### 3.4. Koruyucu Kimyasalların İdrar İyot Ölçümü Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Farklı koruyucu kimyasallar (hidroklorik asit, asetik asit, borik asit,  $Na_2CO_3$ , sodyum florid, formalin, timol, etanol + polietilen glikol) için hazırlanan tüplerden her birine idrar havuzundan 10'ar mL idrar numunesi aktarıldı. İdrar numunesine eklenen koruyucu kimyasalların miktarları ve miktarlar için referans alınan kaynaklar Tablo 3.1'de verilmiştir. Her bir tüpte bulunan numuneler en az 5 kez çalışıldı. Bazal düzeylere göre farklı koruyucu kimyasallar için hazırlanmış numunelerde % interferanslar aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\% \text{ İnterferans} = ((\text{Konsantrasyon}_{\text{Test}} - \text{Konsantrasyon}_{\text{Bazal}}) / \text{Konsantrasyon}_{\text{Bazal}}) \times 100$$

Likit özellikteki kimyasal koruyucuların idrar numunelerine eklenen miktarları dikkate alındığında elde edilen yüzde hacim/hacim (v/v) oranlarına uygun (%0,25 (v/v), %1 (v/v), %2 (v/v), %3 (v/v) ve %8 (v/v)) dilüsyon oranlarına karşılık gelen katsayılar (sırasıyla 0,9975 / 0,990 / 0,980 / 0,970 / 0,920) bazal idrar numunesinden elde edilen sonuçlarla çarpılarak bazal konsantrasyonlar hesaplanmıştır.

Farklı koruyucu kimyasallar için idrar havuzundan hazırlanan 10 mL'lik numunelerden yaklaşık 3 mL'lik alkol ayrılarak 2°C-6°C'de saklandı. Aynı gün içinde iyot analizlerinden geri kalan idrar numuneleri oda ısısında muhafaza edildi. İdrar iyot analiz sonuçlarına interferansları diğerlerine göre daha kabul edilebilir düzeylerde olan kimyasal koruyucular için hazırlanan idrar numunelerinin 24 saat 2°C-6°C'de ve oda ısısında saklanması sonrası idrar iyot analiz sonuçlarının bazal idrar numunesine göre % interferansları hesaplandı. Herhangi bir işlem yapılmayan ve idrar havuzundan hazırlanan 5 mL'lik idrar numunesi oda ısısında, 5 mL'lik idrar numunesi 2°C-6°C'de ve 5 mL'lik idrar numunesi ise -20°C'de 24 saat muhafaza edildi.

### **3.5. İyot Ölçümü Üzerine İdrar Matriks Bileşenlerinin Etkilerinin Değerlendirilmesi**

İdrar laboratuvarında Laboratuvar Bilgi Sistemi (LIS) üzerinden gün içinde analiz edilip sonucu raporlanan total idrar tahlili (TİT) test sonuçları tarandı ve idrar matriksindeki farklı analitlerin farklı patolojik seviyelerine uygun test sonuçları belirlendi. Polikliniklerde rutin muayeneler sonrası test istemlerini yapan ilgili klinisyen/klinisyenler ile irtibata geçilip bu hastaların bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra analiz edilip sonucu raporlanan idrar numuneleri çalışma için kullanıldı. İdrar laboratuvarında TİT için BT Uricell 1280-1600 tam otomatik idrar analiz cihazı (Bilimsel Tıbbi Ürünler Pazarlama Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti. İzmir, Türkiye) ve URI11F idrar test stripleri kullanıldı. Test paneli Tablo 3.2'de gösterilmiştir. Analiz için seçilen her bir patolojik seviye için (glukoz (+4), bilirubin (+3), ürobilinojen (+2), keton (+2), nitrit (+), eritrosit >200 hücre/ $\mu$ L, lökosit >500 hücre/ $\mu$ L, epitel hücresi >20 hücre/ $\mu$ L) analiz edilip raporlanan idrar numunelerinden 2 veya 3 farklı numune karıştırılarak her bir seviye için küçük havuzlar oluşturuldu. Ek olarak idrar stribinin protein için reaktif bölgesi sadece albümine duyarlı olduğundan profili normal olan sağlıklı bir bireyden alınan idrar numunesine bovine serum albümin eklenerek +3 protein sonucuna uygun numune hazırlanmıştır. Cihazın hücre değerlendirilmesinde 40X'lık büyütmede 50-100 sahadan elde edilen hücre sayılarının ortalaması için hesaplanan *hücre/HPF* (high power field - büyük saha başına) değerleri sabit bir faktör olan 7'e çarpılarak *hücre/ $\mu$ L* değerleri elde edilmiştir (ECLM 2000).



Elde edilen patolojik seviyelerdeki idrar numunelerinde iyot ölçümü üzerine idrar matriks bileşenlerinin etkilerini değerlendirmek için (Tablo 3.3):

- Hazırlanan idrar numunesinden 1:2 ve 1:5 oranlarında 2 farklı dilüe edilmiş idrar numunelerinden ikişer set hazırlandı.
- Birinci set; dilüe edilmemiş bazal seviye, 1:2 ve 1:5 oranlarında dilüe edilmiş idrar numunelerinde en az 4 kez iyot ölçümü yapıldı. Dilüe numunelerden elde edilen sonuçlar dilüsyon katsayısı ile çarpılarak değerlendirmeye alınmıştır.
- İkinci set; dilüe edilmemiş bazal seviye, 1:2 ve 1:5 oranlarında dilüe edilmiş idrar numunelerine (eklenen iyot konsantrasyonu 0,874 µmol/L olacak şekilde) belli hacimlerde hazırlanan iyot standardı eklendi. Hazırlanan idrar numunelerinde en az 4 kez iyot ölçümü yapıldı. Uluslararası organizasyonların besin yolu ile optimal iyot alımı için önerilen idrar iyot düzey aralıklarının alt sınırının 0,79 µmol/L olması nedeniyle geri kazanım çalışmalarında eklenen iyot konsantrasyonunun 0,874 µmol/L olması uygun görülmüştür.
- Birinci set idrar numuneleri için dilüe edilmiş numunelerden elde edilen sonuçlar dilüe edilmemiş bazal numunelerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırılarak % değişim değerleri hesaplandı:

$$[(\text{Ölçülen İyot}_{\text{dilüe edilmiş}}) - (\text{Ölçülen İyot}_{\text{dilüe edilmemiş}})]/[\text{Beklenen İyot}_{\text{dilüe edilmemiş}}] \times 100$$

- Standart eklenmiş ikinci set idrar numunelerinin her bir serisi için % geri kazanım değerleri aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$[(\text{Ölçülen İyot}_{\text{Standart Eklenmiş}}) - (\text{Ölçülen İyot}_{\text{Standart Eklenmemiş}} \times 0,8)]/[\text{Beklenen İyot}_{\text{Standart}}] \times 100$$

Standart numuneye eklendiğinde  $3/3,75=0,8$  dilüe olduğundan bazal konsantrasyon 0,8 sabiti ile çarpıldı (Tablo 3.3).

- Standartların eklendiği 2.set dilüe edilmiş idrar numunelerinde % geri kazanım değerlerinin hesaplanmasında, elde edilen sonuçlar dilüsyon katsayısı ile çarpıldıktan sonra formülde yer alan  $\text{İyot}_{\text{Standart}}$  konsantrasyon değerleri de dilüsyon katsayısı ile çarpılmıştır (eklenen iyot konsantrasyonu bazal düzey için 0,874 µmol/L, 1:2 dilüe edilmiş numuneler için 1,748 µmol/L ve 1:5 dilüe edilmiş numuneler için 4,37 µmol/L idi).

- Elde edilen % değişim ve % geri kazanım değerleri yeterliliklerinin değerlendirilmesinde The Royal College of Pathologists of Australasia Quality Assurance Programs (RCPA-QAP) tarafından (RCPA-QAP 2014) önerilen kabul edilen % toplam hata değeri (% total allowable error - %TEa) kullanılmıştır (0,80  $\mu$ mol/L idrar iyot seviyesi için <%10).
- Sonuçların değerlendirilmesinde;
  - a. Eğer dilüe edilmemiş bazal idrar numunesinden elde edilen % geri kazanım >%90 ve 1:2 dilüe edilmiş numunenin % değişim değeri < $\pm$ %10 ise; bazal düzeydeki patolojik düzeylerin iyot analizine etkilerinin kabul edilebilir düzeyde olduğu kabul edildi.
  - b. Eğer dilüe edilmemiş bazal idrar numunesinden elde edilen % geri kazanım <%90, 1:2 dilüe edilmiş numunenin % değişim değeri  $\geq$ %10 fakat aynı zamanda 1:2 dilüe edilmiş numunenin % geri kazanım >%90 ise; 1:2 dilüsyonluk patolojik düzeylerin iyot analizine etkilerinin kabul edilebilir düzeyde olduğu kabul edildi.

**Tablo 3.1.** İdrar numunesine eklenecek koruyucu kimyasalların miktarları, miktarlar için referans alınan kaynaklar ve kullanım amaçları

<b>Kimyasal Koruyucu Tipi</b>	<b>Uygulama 1</b>	<b>Uygulama 2</b>	<b>Uygulama 3</b>	<b>Referanslar</b>
6N HCl	%1 (v/v) 6N HCl için: 9,9 mL idrar + 100 µL koruyucu (10 mL/L)	%2 (v/v) 6N HCl için: 9,8 mL idrar + 200 µL koruyucu (20 mL/L)	%3 (v/v) 6N HCl için: 9,7 mL idrar + 300 µL koruyucu (30 mL/L)	(Feres ve ark. 2011)
%50 Asetik Asit	%1 (v/v) %50 asetik asit için: 9,9 mL idrar + 100 µL koruyucu	%2 (v/v) %50 asetik asit için: 9,8 mL idrar + 200 µL koruyucu	%3 (v/v) %50 asetik asit için: 9,7 mL idrar + 300 µL koruyucu	(Feres ve ark. 2011)
Borik Asit (kristal)	10 g/L (%1 w/v) borik asit için: 10 mL idrar + 100 mg koruyucu	18 g/L (%1,8 w/v) borik asit için: 10 mL idrar + 180 mg koruyucu		(Watsonve Duerden 1977; Gillespie ve ark. 1999)
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (kristal)	5 g/L (%0,5 w/v) Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> için: 10 mL idrar + 50 mg koruyucu	10 g/L (%1 w/v) Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> için: 10 mL idrar + 100 mg koruyucu		(Yılmaz ve ark.2008)
Sodyum Florid	%0,5 (w/v) sodyum florid için: 10 mL idrar + 50 mg koruyucu	%1 (w/v) sodyum florid için: 10 mL idrar + 100 mg koruyucu		(Rockerbie ve Campbell 1978; Lough ve Fehn 1993; Flanagan ve ark. 2005)
Timol	%0,25 v/v İsopropanol içinde 100 g/L (%10 v/v)Timol: 9,975 mL idrar + 25 µL koruyucu	%1 v/v İsopropanol içinde 100 g/L (%10 v/v)Timol: 9,9 mL idrar + 100 µL koruyucu		(Schiwara ve ark. 1992; Wells ve Varel 2008)
10 mL/L formalin + 0,15 mol/L NaCl	9,9 mL idrar + 100 µL formalin + 87,66 mg NaCl			(Kouri ve ark. 2002)
80 mL/L etanol + 20 g/L polietilen glikol	9,2 mL idrar + 800 µL etanol + 216 mg polietilen glikol			(Schumann ve ark. 1995; Kouri ve ark. 2002)

**Tablo 3.2.** BT Uricell 1280-1600 tam otomatik idrar analiz cihazı test paneli ve URI11F idrar test striplerinin bildirilen hassasiyetleri

Yarı kantitatif kimyasal analizler (dipsitick analiz) ve hassasiyetleri	Yarı kantitatif kimyasal analiz düzeyleri
Askorbik asit (0,6 -1,0 mmol/L)	-(0) ±(0,6) +(1,4) ++(2,8) +++(5,6)
Lökosit esteraz (15-25 hücre/µL granülosit)	-(0) ±(15) +(70) ++(125) +++(500)
Keton (5-10 mg/dL asetoasetik asit)	-(0) ±(5) +(15) ++(40) +++(≥80)
Nitrit	- +
Ürobilinojen (1-2 mg/dL)	Normal (<1) +(2) ++(4) +++(≥8)
Bilirubin (0,5-1,5 mg/dL)	-(0) +(0,5) +(2) +++(6)
Protein (0,1-0,3 g/L albümin)	-(0) ± +(0,3) ++(1,0) +++(3,0)
Glukoz (5-50 mg/dL)	-(0) ±(50) +(100) ++(250) +++(500) ++++(1000)
Kan (0,15-0,3 mg/L hemoglobin)	Hemoliz -(0) ±(0) +(25) ++(80) +++(200) Non-hemoliz + ++
pH (4,5-9,0)	5 6 7 8 9
Spesifik gravite (S.G.) (1,005-1,030)	1,005 1,010 1,015 1,020 1,025 1,030
<b>İdrar sediment analizleri (mikroskopik analiz)</b>	
Hücreler (eritrositler, lökositler, epitel hücreleri, maya hücreler vb.)	
Silendirler (matriks, inklüzyon ve hücre silendirler)	
Kristaller (normal alkali, normal asidik, metabolik anormal ve iyatrojenik kristaller)	

**Tablo 3.3.** Patolojik seviyelerdeki idrar numunelerinde iyot ölçümü üzerine idrar matriks bileşenlerinin değerlendirilmesi için hazırlanan numuneler (kullanılan standardın iyot konsantrasyonu 4,37 µmol/L olup, eklenen iyot konsantrasyonu 0,874 µmol/L olarak düzenlendi)

	Bazal idrar numunesi	1:2 dilüe idrar	1:5 dilüe idrar
<b>1. set idrar numunesi</b>	3 mL idrar	1,5 mL idrar + 1,5 mL deiyonize su	0,6 mL idrar + 2,4 mL deiyonize su
<b>2. set idrar numunesi</b>	3 mL idrar + 0,75 mL standart	1,5 mL idrar + 1,5 mL deiyonize su + 0,75 mL standart	0,6 mL idrar + 2,4 mL deiyonize su + 0,75 mL standart

### 3.6. İdrar İyot Ölçümünde Kullanılabilecek Uygun Dilüentin Belirlenmesi

Bir biyolojik sıvının matriks komponentleri olan organik ve inorganik bileşenlerin değişkenlikleri analit analizlerini etkileyebilir. Bu matriks etkisini dikkate alarak üreticiler plazma, serum, hücre kültürü ve farklı vücut sıvıları için kullanılan metotlara uygun standart numune dilüentleri geliştirmelerine rağmen (Fichorova ve ark. 2008), idrar için standart bir dilüent bulunmamaktadır. Ancak farklı analitler için idrar matriksinin değerlendirildiği çalışmalarda idrar benzeri dilüent olarak farklı tuz konsantrasyonlarında bileşenlerin olduğu fosfat tamponlu tuz çözeltileri (phosphate buffered saline - PBS) kullanılmıştır (Lynch ve ark. 1998; Basilicata ve ark. 2005; Sviridoy ve Hortin 2009; Taylor ve ark. 2012). Bu durum dikkate alındığında idrar matriks bileşenlerinin iyot ölçümü üzerine etkilerinin değerlendirilmesi öncesinde bu çalışmada idrar iyot analizi için kullanılabilecek Tablo 3.4'te hazırlanışı gösterilen dilüentler içerisinde en uygun olanın tespiti için idrar havuzu kullanılarak 1:2, 1:5 ve 1:10 dilüsyon oranlarında bir ön çalışma yapıldı.

### 3.7. Etik Kurul

Bu çalışma Giresun Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21/11/2018 tarih, 06 toplantı sayısı ve 11 sayılı kararı uyarınca yürütüldü.

### 3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler GraphPad Prism Version 8.0.2 paket programı ile yapılmıştır. İdrar iyot analizleri ile elde edilen dataların analizi öncesinde aşırı uç değerlerin belirlenmesinde Cochran Q Testi kullanıldı (Cochran, 1941). Dataların analizlerinde merkezi eğilim ölçütü olarak ortalama, yayılma ölçütü olarak standart sapma, idrar iyot analiz sonuçları için farklı uygulamaların yayılımlarının karşılaştırılmalarında kullanılan yüzde değişim katsayısı (coefficient of variation - CV)  $\%CV = (SS/X) \times 100$  formülü ile belirlendi. Bağımlı gruplar arasında ortalama değerlerin karşılaştırmalarında paired sample T-test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  (two-tailed) düzeyinde değerlendirildi.

**Tablo 3.4.** Farklı içerik ve yoğunluklarda hazırlanan dilüent çözeltiler (son hacim 1 litredir)

	<b>Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub></b>	<b>NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	<b>NaCl</b>	<b>BSA</b>
0,3xPBS	0,66 g (4,65 mM)	0,06 g (0,50 mM)	2,55 g (43,7 mM)	-
1xPBS	2,2 g (15,5 mM)	0,2 g (1,67 mM)	8,5 g (145,5 mM)	-
1xPBS + %0,5 BSA	2,2 g (15,5 mM)	0,2 g (1,67 mM)	8,5 g (145,5 mM)	%0,5 (w/v)
3xPBS	6,6 g (46,5 mM)	0,6 g (5,01 mM)	25,5 g (436,5 mM)	-
3xPBS + %0,5 BSA	6,6 g (46,5 mM)	0,6 g (5,01 mM)	25,5 g (436,5 mM)	%0,5 (w/v)
	<b>KCl</b>			
75 mM KCl	5,592 g			
150 mM KCl	11,184 g			

BSA: bovine serum albumin

Disodyum hidrojen fosfat (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), MA: 141,96 g/mol

Sodyum dihidrojen fosfat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), MA: 119,98 g/mol

Sodyum klorür (NaCl), MA: 58,44 g/mol

Potasyum klorür (KCl), MA: 74,5513 g/mol

## 4. BULGULAR

### 4.1. Metodun Analitik Performansının Değerlendirme Sonuçları

İdrar iyot ölçüm metodunun analitik performansının değerlendirilmesi için yapılan gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmalarından elde edilen sonuçlar Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Kır numune olarak deiyonize suyun kullanıldığı saptama limitinin belirlenmesi çalışmasında metod için LoD değeri 0,168 µmol/L olarak hesaplandı.

**Tablo 4.1.** İdrar iyot ölçüm metodu için yapılan tekrarlanabilirlik çalışma sonuçları

	Gün İçi Tekrarlanabilirlik (N=15)			Günler Arası Tekrarlanabilirlik (N=15)		
	X <sub>1</sub>	SS <sub>1</sub>	%CV <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	SS <sub>2</sub>	%CV <sub>2</sub>
İyot (µmol/L)	0,823	0,042	5,2	0,867	0,061	7,0

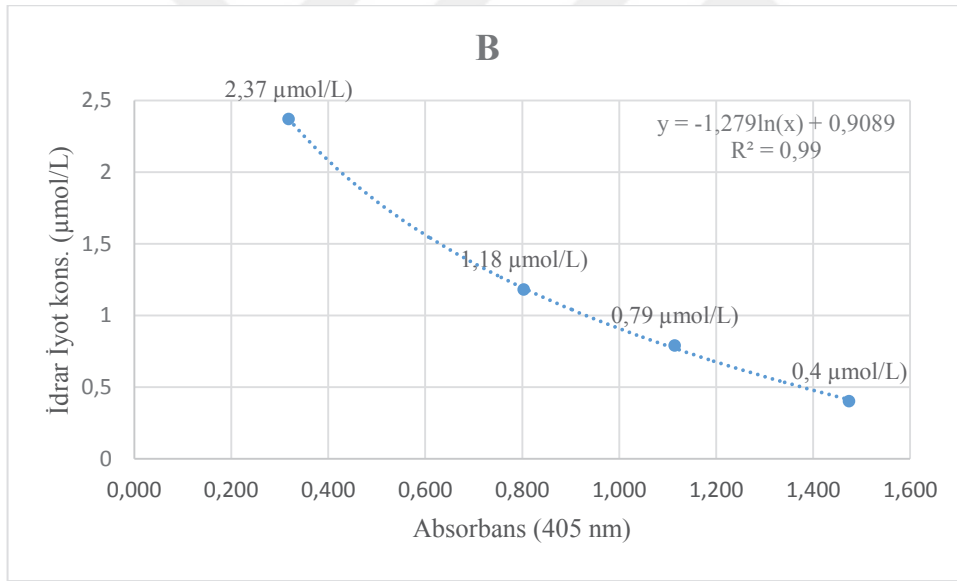
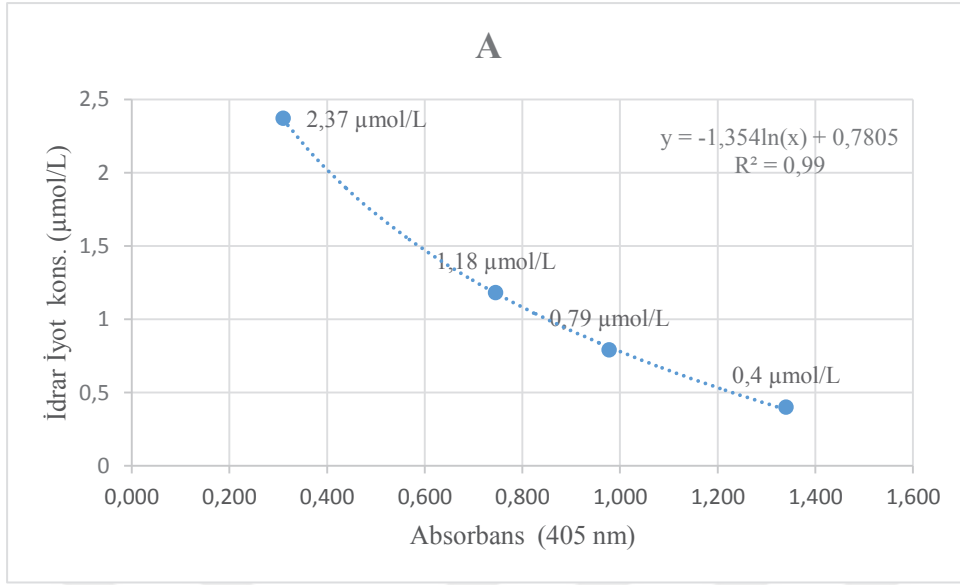
X: Ortalama SS: Standart Sapma %CV: Değişim Katsayısı N: Numune Sayısı

İdrar iyot analizleri için kullanılacak en uygun tuz konsantrasyonu ve bileşenlerini tespit etmek için yapılan çalışma sonuçları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Bu amaç için idrar havuzu numunesinden her bir çalışma serisi için 1:2, 1:5 ve 1:10 oranlarında dilüsyonlar yapıp elde edilen sonuçlar dilüsyon katsayısı ile çarpılarak bazal idrar numunesine göre % interferanslar hesaplandı. 3xPBS, 3xPBS + %0,5 (w/v) BSA, 1xPBS, 1xPBS + %0,5 (w/v) BSA, 0,3xPBS çözeltileri için interferans çalışmaları tek bir idrar havuzu kullanılarak; deiyonize su, 75 mM KCl, 150 mM KCl için interferans çalışmaları farklı bir günde hazırlanan idrar havuzu kullanılarak yapıldı. Yapılan alışmalar sonucunda idrar iyot analizi için dilüent olarak kullanılabilen en uygun numunenin deiyonize su olduğu belirlendi. Bu çalışmada kullanılan dilüsyon oranlarından 1:10 için yapılan uygulamalarda analiz sonuçlarının LoD değeri altında kalması ve % interferanslarının yüksek olması nedeniyle, idrar matriksi çalışmalarında dilüent olarak kullanılan deiyonize su için 1:2 ve 1:5 dilüsyon oranları kullanıldı.

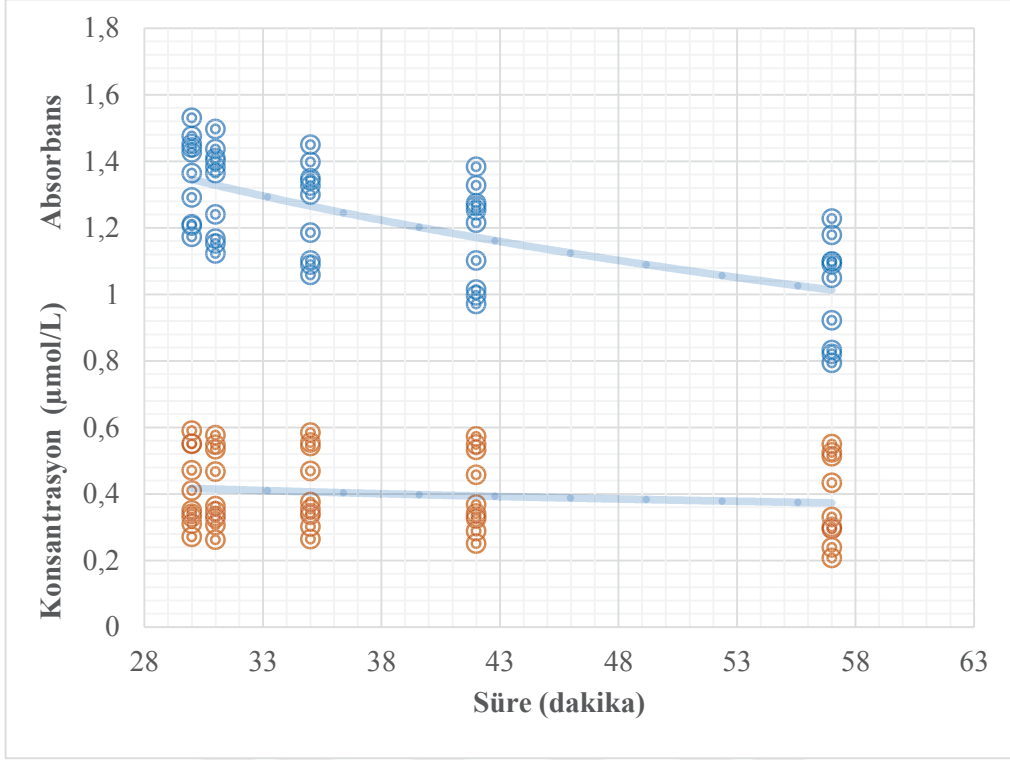
Bu çalışmanın farklı zamanlarda yapılan tüm uygulamalarında idrar iyot analizleri için toplamda 10 mikroplaka (96 kuyucuklu) kullanıldı. Her mikroplaka uygulaması için standart olarak kullanılan potasyum iyodat'ın 4 seviyesinin her biri 4 kez çalışılmış olup, her bir seviye için elde edilen sonuçların ortalamaları alınarak eğim çizgisinin üstel, doğrusal, logaritmik ve polinomal profilleri incelendi. Regresyon analizi ile  $R^2$  değeri 1'e en yakın eğim çizgisine ait denklem iyot konsantrasyonlarının belirlenmesinde kullanıldı (Şekil 4.1).

Mikroplakalarda 10 idrar numunesinin Sandell-Kolthoff reaksiyonunu ile iyot analizinde 50 µL serik amonyum sülfat solüsyonu eklendikten sonra 30., 31., 35., 42. ve 57. dakikalarında elde edilen her bir numune analizine ait absorban değerleri ile hesaplanan iyot konsantrasyon değerleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Eşleştirilmiş gruplarda absorban değerleri için paired sample T-test ile yapılan karşılaştırmalarda 30. dakikaya (1,364±0,121) göre 31. dakika (1,326±0,127) ve 57. dakika (1,021±0,149) absorban değerleri arasında istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı farklılık vardı ( $p<0,0001$ ). Ancak aynı uygulama, belirlenen bu dakikalarda elde edilen absorban değerleri üzerinden hesaplanan iyot konsantrasyon değerleri için 30. Dakikaya (0,411±0,109 µmol/L) göre 35. dakika (0,406±0,109 µmol/L) konsantrasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok iken ( $p = 0,232$ ), 30. dakikaya göre 42. dakika (0,395±0,110 µmol/L) konsantrasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ( $p = 0,002$ ) ve 30. dakikaya göre 57. dakika (0,361±0,119 µmol/L) konsantrasyon değerleri arasında istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı bir fark ( $p<0,0001$ ) saptandı. Süre dikkate alındığında 30.dakika ile 35.dakika konsantrasyon değerleri arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, tüm analizler sırasında 50 µL serik amonyum sülfat solüsyonu eklendikten sonraki 30.dakikada mikroplakalarda absorban okumasına dikkat edildi.





**Şekil 4.1.** Standartlar olarak 2,37 µmol/L, 1,18 µmol/L, 0,79 µmol/L ve 0,40 µmol/L konsantrasyonlarında potasyum iyodat'ın kullanıldığı ilk (A) ve son (B) mikroplaka çalışmalarından elde edilen kalibrasyon eğrileri



**Şekil 4.2.** Mikroplakalarda 10 idrar numunesinin Sandell-Kolthoff reaksiyonunu ile iyot analizinde 50 µL serik amonyum sülfat solüsyonu eklendikten sonra 30., 31., 35., 42. ve 57. dakikalarında elde edilen her bir numune analizine ait absorbans değerleri ile hesaplanan iyot konsantrasyon değerleri

**Tablo 4.2.** Farklı tuz konsantrasyonları ve bileşenlerinin iyot analizine etkilerinin değerlendirilmesi

	Bazal İdrar Havuzu			1:2 Dilüsyon Oranı			1:5 Dilüsyon Oranı			1:10 Dilüsyon Oranı		
	X	SS	% İnter.	X	SS	% İnter.	X	SS	% İnter.	X	SS	% İnter.
3xPBS	1,248 µmol/L	0,023 µmol/L	-0,9	1,237 µmol/L	0,039 µmol/L		0,872 µmol/L	0,005 µmol/L	-30,1	0,719 µmol/L	0,003 µmol/L	-42,3
3xPBS + %0,5 (w/v) BSA	1,248 µmol/L	0,023 µmol/L	-59,7	0,502 µmol/L	0,007 µmol/L		0,830 µmol/L	0,010 µmol/L	-33,5	1,478 µmol/L	0,014 µmol/L	+18,4
1xPBS	1,248 µmol/L	0,023 µmol/L	+6,1	1,324 µmol/L	0,036 µmol/L		1,335 µmol/L	0,018 µmol/L	+7,0	1,459 µmol/L	0,009 µmol/L	+16,9
1xPBS + %0,5 (w/v) BSA	1,248 µmol/L	0,023 µmol/L	-4,2	1,196 µmol/L	0,020 µmol/L		0,844 µmol/L	0,010 µmol/L	-32,3	1,684 µmol/L	0,005 µmol/L	+34,8
0,3xPBS	1,243 µmol/L	0,073 µmol/L	+12,4	1,394 µmol/L	0,034 µmol/L		1,303 µmol/L	0,025 µmol/L	+4,9	1,463 µmol/L	0,010 µmol/L	+17,7
75 mM KCl	1,243 µmol/L	0,073 µmol/L	+9,6	1,363 µmol/L	0,010 µmol/L		1,321 µmol/L	0,035 µmol/L	+6,3	1,408 µmol/L	0,070 µmol/L	+13,3
150 mM KCl	1,243 µmol/L	0,073 µmol/L	+5,7	1,314 µmol/L	0,046 µmol/L		1,286 µmol/L	0,050 µmol/L	+3,4	0,813 µmol/L	0,010 µmol/L	-34,6
Deiyonize su	1,243 µmol/L	0,073 µmol/L	+0,8	1,252 µmol/L	0,12 µmol/L		1,278 µmol/L	0,035 µmol/L	+2,8	1,126 µmol/L	0,040 µmol/L	-9,4

X: Ortalama İnterferans  
SS: Standart Sapma  
İnterferans serisi en az 5 kez çalışıldı  
İdrar havuz numunesi 15 kez, her bir çalışma serisi en az 5 kez çalışıldı

## 4.2. Koruyucu Kimyasalların İdrar İyot Ölçümü Üzerine Etkilerinin Değerlendirme Sonuçları

Farklı kimyasal koruyucuların kullanıldığı idrar iyot analiz sonuçlarının bazal idrar numunesine göre hesaplanan % interferansları Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Yapılan uygulamalar Uygulama 1, Uygulama 2 ve Uygulama 3 olarak kodlanmıştır. Bu kodlanan uygulamalar 6N HCl için sırasıyla %1 (v/v), %2 (v/v) ve %3 (v/v); %50 asetik asit için sırasıyla %1 (v/v), %2 (v/v), %3 (v/v); borik asit için sırasıyla %1 (w/v), %1,8 (w/v); Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> için sırasıyla %0,5 (w/v), %1 (w/v); sodyum florid için sırasıyla %0,5 (w/v), %1 (w/v); isopropanol içinde 100 g/L timol için sırasıyla %0,25 (v/v), %1 (v/v); 10 mL/L formalin + 0,15 mol/L NaCl için %1 (v/v); 80 mL/L etanol + 20 g/L polietilen glikol için %8 (v/v) idi. Kullanılan kimyasal koruyucular içerisinde idrar iyot analiz sonuçlarına interferansları diğerlerine göre daha kabul edilebilir düzeylerde olanlar sırasıyla %1 (v/v) 100 g/L timol (interferans: +%0,8), %0,5 (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (interferans: +%3,1), %1 (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (interferans: +%3,2), %1 (v/v) 6N HCl (interferans: + %5,2), %0,25 (v/v) 100 g/L timol (interferans: +%5,6), %1 (v/v) %50 asetik asit (interferans: - %6,8), %1 (w/v) borik asit (interferans: +%7,1), %1,8 (w/v) borik asit (interferans: +%8,1) ve %1 (v/v) 10 mL/L formalin + 0,15 mol/L NaCl (interferans: - %11,8) idi.

Tablo 4.3'te gösterilen ve idrar iyot analiz sonuçlarına interferansları diğerlerine göre daha kabul edilebilir düzeylerde olan kimyasal koruyucular için hazırlanan idrar numunelerinin 24 saat 2°C-6°C'de ve oda ısısında saklanması sonrası idrar iyot analiz sonuçlarının bazal idrar numunesine göre hesaplanan % interferansları Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Analiz sonuçları ile Tablo 4.3'te belirtilen interferansları kabul edilebilir düzeylerde olan koruyucu kimyasalların kullanıldığı (%1 v/v 6N HCl ve %1 v/v %50 asetik asit hariç) idrar numunelerinin 24 saatlik süre için saklamada en uygun ortam koşullarının oda ısısı olduğu anlaşılmıştır.

## 4.3. İyot Ölçümü Üzerine İdrar Matriks Bileşenlerinin Etkilerinin Değerlendirme Sonuçları

İyot ölçümü üzerine idrar matriks bileşenlerinin etkilerinin değerlendirme sonuçları Tablo 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13 ve Şekil 4.3, 4.4, 4.5, 4.6,

4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11’de gösterilmiştir. Analiz sonuçlarından bazal patolojik düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde olan parametreler sırasıyla protein (+3 ~ 3,0 g/L) ve lökosit sayıları (501 hücre/ $\mu$ L) idi. 1:2 dilüsyonlu numunelerin patolojik düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde olanlar glukoz (+3 ~ 500 mg/dL), bilirubin (+2 ~ 3,0 mg/dL), ürobilinojen (+1 ~ 2,0 mg/dL), keton (+1 ~ 20 mg/dL asetoasetik asit), eritrosit sayıları (105 hücre/ $\mu$ L) ve epitel sayıları (10 hücre/ $\mu$ L) idi. Ancak nitrit (+), 165 lökosit/ $\mu$ L ve 80 bakteri/ $\mu$ L değerlerine sahip idrar numunesinin gerek bazal düzeylerinin gerekse 1:2 dilüsyonlu düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde değil idi.



**Tablo 4.3.** Farklı kimyasal koruyucuların kullanıldığı idrar iyot analiz sonuçlarının bazal idrar numunesine göre hesaplanan % interferanslar

	Uygulama 1				Uygulama 2				Uygulama 3			
	$\bar{X}_{\text{bazal}}$	$\bar{X}_{\text{uygulama}}$	SS <sub>uygulama</sub>	% Intr.	$\bar{X}_{\text{bazal}}$	$\bar{X}_{\text{uygulama}}$	SS <sub>uygulama</sub>	% Intr.	$\bar{X}_{\text{bazal}}$	$\bar{X}_{\text{uygulama}}$	SS <sub>uygulama</sub>	% Intr.
6N HCl	0,815	0,858	0,118	<u>+%5,2</u>	0,807	0,660	0,068	-%18,2	0,798	0,580	0,065	-%27,3
%50 Asetik Asit	0,815	0,760	0,022	<u>-%6,8</u>	0,807	0,667	0,059	-%16,1	0,798	0,471	0,042	-%40,9
Borik Asit (kristal)	0,823	0,882	0,024	<u>+%7,1</u>	0,823	0,890	0,020	<u>+%8,1</u>				
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (kristal)	0,823	0,848	0,047	<u>+%3,1</u>	0,823	0,849	0,012	<u>+%3,2</u>				
Sodyum Florid	0,823	1,488	0,025	<u>+%80,8</u>	0,823	2,255	0,079	<u>+%174,0</u>				
İsopropanol içinde 100 g/L timol	0,821	0,867	0,093	<u>+%5,6</u>	0,815	0,821	0,044	<u>+%0,8</u>				
10 mL/L formalin + 0,15 mol/L NaCl	0,815	0,719	0,098	<u>-%11,8</u>								
80 mL/L etanol + 20 g/L polietilen glikol	0,757	1,255	0,042	<u>+%65,8</u>								

X: Ortalama SS: Standart Sapma Intr: Interferans  
İdrar havuz numunesi 15 kez, her bir çalışma serisi en az 5 kez çalışıldı

**Tablo 4.4.** Kimyasal koruyucular için hazırlanan idrar numunelerinin 24 saat 2°C-6°C'de ve oda ısısında saklanması sonrası idrar iyot analiz sonuçlarının bazal idrar numunesine göre hesaplanan % interferansları

	X <sub>bazal</sub>		SS <sub>bazal</sub>		24 Saat 2°C-6°C'de Saklama			24 Saat Oda Isısında Saklama			24 Saat -20°C'de Saklama			
	X <sub>bazal</sub>	SS <sub>bazal</sub>	X <sub>uygulama</sub>	SS <sub>uygulama</sub>	% İnter.	X <sub>uygulama</sub>	SS <sub>uygulama</sub>	% İnter.	X <sub>uygulama</sub>	SS <sub>uygulama</sub>	% İnter.	X <sub>uygulama</sub>	SS <sub>uygulama</sub>	% İnter.
%1 (v/v) 6N HCl	0,815	0,042	0,958	0,113	+%17,5	1,029	0,085	+%27,5						
%1 (v/v) %50 asetik asit	0,815	0,042	0,740	0,032	<b>-%9,2</b>	0,704	0,046	-%13,6						
%1 (w/v) borik asit	0,823	0,042	0,975	0,032	+%18,4	0,896	0,026	<b>+%8,7</b>						
%1,8 (w/v) borik asit	0,823	0,042	1,024	0,106	+%24,5	0,865	0,044	<b>+%5,1</b>						
%0,5 (w/v) Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,823	0,042	0,929	0,016	+%12,9	0,847	0,017	<b>+%2,9</b>						
%1 (w/v) Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,823	0,042	0,908	0,024	+%10,3	0,860	0,072	<b>+%4,5</b>						
10 mL/L formalin + 0,15 mol/L NaCl	0,815	0,042	0,888	0,051	+%9,0	0,778	0,089	<b>-%4,6</b>						
%0,25 (v/v) isopropanol içinde 100 g/L timol	0,821	0,042	0,894	0,036	+%8,9	0,813	0,052	<b>-%0,3</b>						
%1 (v/v) isopropanol içinde 100 g/L timol	0,815	0,042	0,724	0,028	-%11,9	0,675	0,015	-%17,1						
İdrar havuzu	0,823	0,042	0,915	0,008	+%11,2	0,938	0,016	+%14,0	0,923	0,017	+%12,2			

X: Ortalama SS: Standart Sapma İnter: Interferans

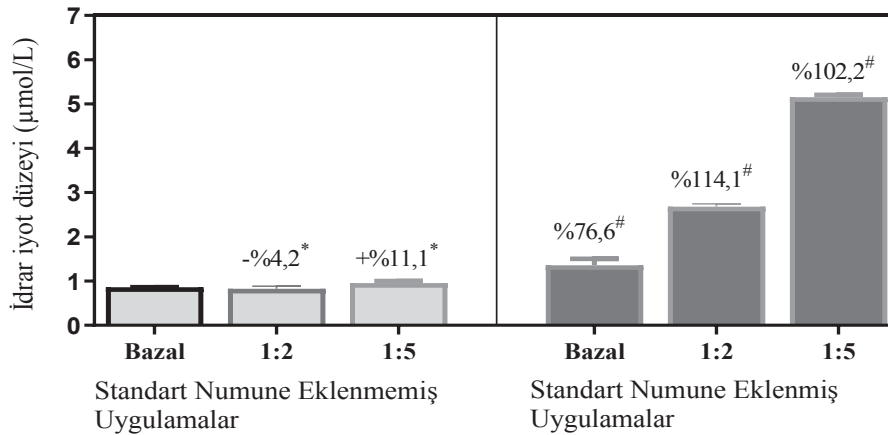
İdrar havuz numunesi 15 kez, her bir çalışma serisi en az 5 kez çalışıldı

**Tablo 4.5.** Total idrar tahlili sonucu +4 (~1000 mg/dL) glukoz olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları

	Dilüe Edilmemiş +4 (~1000 mg/dL) glukoz		1:2 Dilüe Edilmiş +3 (~500 mg/dL) glukoz		1:5 Dilüe Edilmiş +1 (~100 mg/dL) glukoz	
	X±SS (µmol/L iyot)		X±SS (µmol/L iyot)	% Değişim*	X±SS (µmol/L iyot)	% Değişim*
<b>Bazal Numune</b>	0,859±0,003		0,823±0,089	-%4,2	0,955±0,043	+%11,1
	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım
<b>Bazal numune + Standart</b>	1,355±0,146	%76,6	2,679±0,066	%114,1	5,153±0,091	%102,2
<b>Bazal İdrar Numunesi</b>						
Glukoz	+4					
Protein	Negatif					
Bilirubin	Negatif					
Ürobilinojen	Normal					
pH	6,5					
Keton	Negatif					
Nitrit	Negatif					
S.G.	1,022					
Lökosit esteraz	Negatif					
Hemoglobin	Negatif					
Mikroskopi	Negatif					

\*% Değişim, dilüe edilmiş numuneden elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

Eklenen standart numunenin iyot konsantrasyonu 0,874 µmol/L'dir



**Şekil 4.3.** Total idrar tahlili sonucu +4 (~1000 mg/dL) glukoz olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri

\*% Değişim, dilüe edilmiş numuneden elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

# Yüzde geri kazanım değerleri



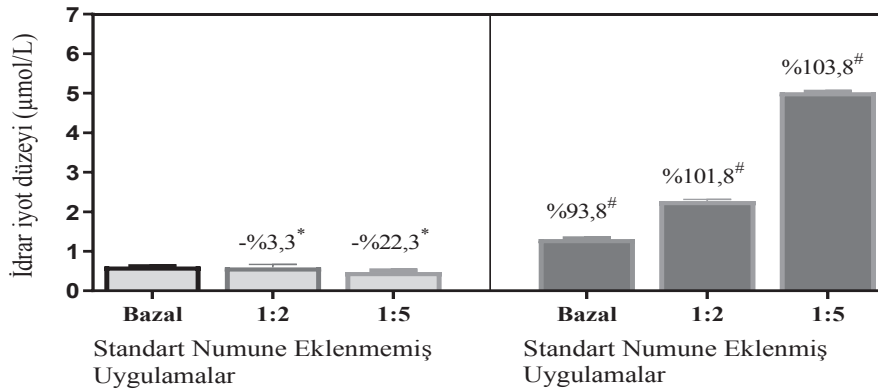
**Tablo 4.6.** Total idrar tahlili sonucu +3 (~3 g/L) albümin olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları

	Dilüe Edilmemiş +3 (~3,0 g/L) albümin		1:2 Dilüe Edilmiş +2 (~1,5 g/L) albümin		1:5 Dilüe Edilmiş +1 (~0,6 g/L) albümin <sup>#</sup>	
	X±SS (µmol/L iyot)		X±SS (µmol/L iyot)	% Değişim <sup>*</sup>	X±SS (µmol/L iyot)	% Değişim <sup>*</sup>
<b>Bazal Numune</b>	0,613±0,007		0,593±0,073	-%3,3	0,476±0,040	-%22,3
	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım
<b>Bazal numune + Standart</b>	1,310±0,026	%93,8	2,270±0,072	%101,8	5,027±0,017	%103,8
<b>Bazal İdrar Numunesi</b>						
Glukoz	Negatif					
Protein	+3					
Bilirubin	Negatif					
Ürobilinojen	Normal					
pH	6,1					
Keton	Negatif					
Nitrit	Negatif					
S.G.	1,031					
Lökosit esteraz	Negatif					
Hemoglobin	Negatif					
Mikroskopi	Negatif					

\*% Değişim, dilüe edilmiş numuneden elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

Eklene standart numunenin iyot konsantrasyonu 0,874 µmol/L'dir

<sup>#</sup>1:5 dilüe edilmiş numunenin iyot analiz sonuçları LoD değeri olan 0,168 µmol/L'nin altında saptanmıştır



**Şekil 4.4.** Total idrar tahlili sonucu +3 (~3 g/L) albümin olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri

\*% Değişim, dilüe edilmiş numuneden elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

<sup>#</sup>Yüzde geri kazanım değerleri

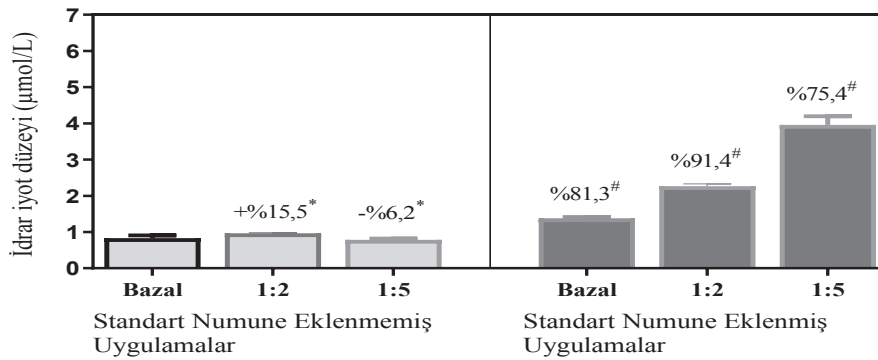
**Tablo 4.7.** Total idrar tahlili sonucu +3 (~ 6 mg/dL) bilirubin olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları

	Dilüe Edilmemiş +3 (6,0 mg/dL) bilirubin		1:2 Dilüe Edilmiş +2 (~3,0 mg/dL) bilirubin		1:5 Dilüe Edilmiş +1 (~1,0 mg/dL) bilirubin <sup>#</sup>	
	X±SS (µmol/L iyot)		X±SS (µmol/L iyot)	% Değişim *	X±SS (µmol/L iyot)	% Değişim *
<b>Bazal Numune</b>	0,834±0,088		0,963±0,019	+%15,5	0,782±0,061	-%6,2
	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım
<b>Bazal numune + Standart</b>	1,377±0,062	%81,3	2,265±0,109	%91,4	3,960±0,265	%75,4
<b>Bazal İdrar Numunesi</b>						
Glukoz	Negatif					
Protein	Negatif					
Bilirubin	+3					
Ürobilinojen	Normal					
pH	6,0					
Keton	Negatif					
Nitrit	Negatif					
S.G.	1,016					
Lökosit esteraz	Negatif					
Hemoglobin	Negatif					
Mikroskopi	Negatif					

\*% Değişim, dilüe edilmiş numuneden elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

Eklene standart numunenin iyot konsantrasyonu 0,874 µmol/L'dir

<sup>#</sup>1:5 dilüe edilmiş numunenin iyot analiz sonuçları LoD değeri olan 0,168 µmol/L'nin altında saptanmıştır



**Şekil 4.5.** Total idrar tahlili sonucu +3 (~6 mg/dL) bilirubin olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri

\*% Değişim, dilüe edilmiş numuneden elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

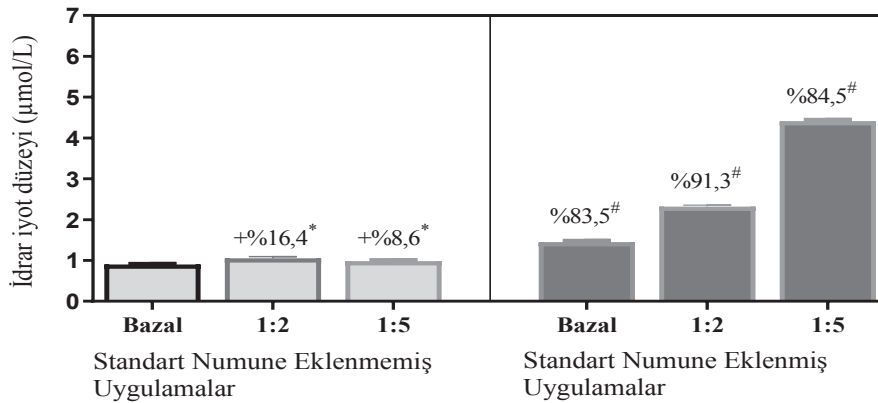
<sup>#</sup>Yüzde geri kazanım değerleri

**Tablo 4.8.** Total idrar tahlili sonucu +2 (~4 mg/dL) ürobilinojen olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları

	Dilüe Edilmemiş +2 (~ 4,0 mg/dL) ürobilinojen		1:2 Dilüe Edilmiş +1 (~ 2,0 mg/dL) ürobilinojen		1:5 Dilüe Edilmiş ± (~ <1,0 mg/dL) ürobilinojen	
	X±SS (µmol/L iyot)		X±SS (µmol/L iyot)	% Değişim *	X±SS (µmol/L iyot)	% Değişim *
<b>Bazal Numune</b>	0,903±0,009		1,051±0,076	+%16,4	0,981±0,039	+%8,6
	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım
<b>Bazal numune + Standart</b>	1,452±0,029	%83,5	2,319±0,060	%91,3	4,415±0,047	%84,5
<b>Bazal İdrar Numunesi</b>						
Glukoz	Negatif					
Protein	Negatif					
Bilirubin	Negatif					
Ürobilinojen	+2					
pH	6,0					
Keton	Negatif					
Nitrit	Negatif					
S.G.	1,026					
Lökosit esteraz	Negatif					
Hemoglobin	Negatif					
Mikroskopi	Negatif					

\*% Değişim, dilüe edilmiş numuneden elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

Eklene standart numunenin iyot konsantrasyonu 0,874 µmol/L'dir



**Şekil 4.6.** Total idrar tahlili sonucu +2 (~4 mg/dL) ürobilinojen olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri

\*% Değişim, dilüe edilmiş numuneden elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

# Yüzde geri kazanım değerleri

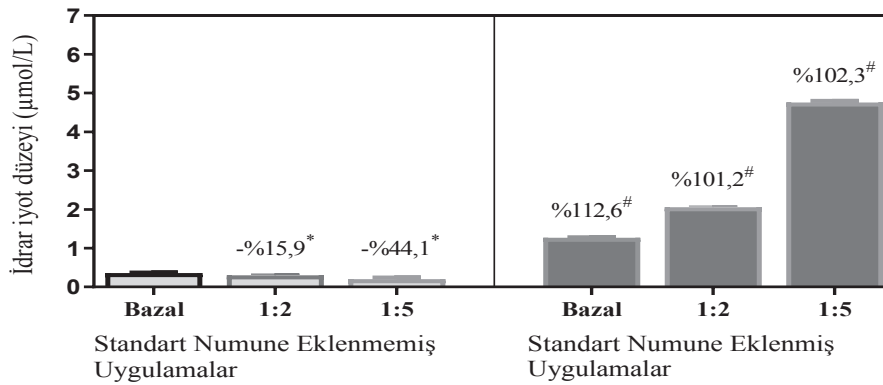
**Tablo 4.9.** Total idrar tahlili sonucu +2 (~40 mg/dL) keton olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları

	Dilüe Edilmemiş +2 (~ 40 mg/dL) asetoasetik asit		1:2 Dilüe Edilmiş +1 (~ 20 mg/dL) asetoasetik asit		1:5 Dilüe Edilmiş ± (~ 8 mg/dL) asetoasetik asit <sup>#</sup>	
	X±SS (µmol/L iyot)		X±SS (µmol/L iyot)	% Değişim *	X±SS (µmol/L iyot)	% Değişim *
<b>Bazal Numune</b>	0,358±0,020		0,301±0,044	-%15,9	0,200±0,072	-%44,1
	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım	X±SS (µmol/L iyot)	% Geri Kazanım
<b>Bazal numune + Standart</b>	1,270±0,023	%112,6	2,054±0,053	%101,2	4,756±0,073	%102,3
<b>Bazal İdrar Numunesi</b>						
Glukoz	Negatif					
Protein	Negatif					
Bilirubin	Negatif					
Ürobilinojen	Normal					
pH	6,2					
Keton	+2					
Nitrit	Negatif					
S.G.	1,015					
Lökosit esteraz	Negatif					
Hemoglobin	Negatif					
Mikroskopi	Negatif					

\*% Değişim, dilüe edilmiş numuneden elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

Eklenen standart numunenin iyot konsantrasyonu 0,874 µmol/L'dir

<sup>#</sup>1:5 dilüe edilmiş numunenin iyot analiz sonuçları LoD değeri olan 0,168 µmol/L'nin altında saptanmıştır



**Şekil 4.7.** Total idrar tahlili sonucu +2 (~40 mg/dL) keton olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri

\*% Değişim, dilüe edilmiş numuneden elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

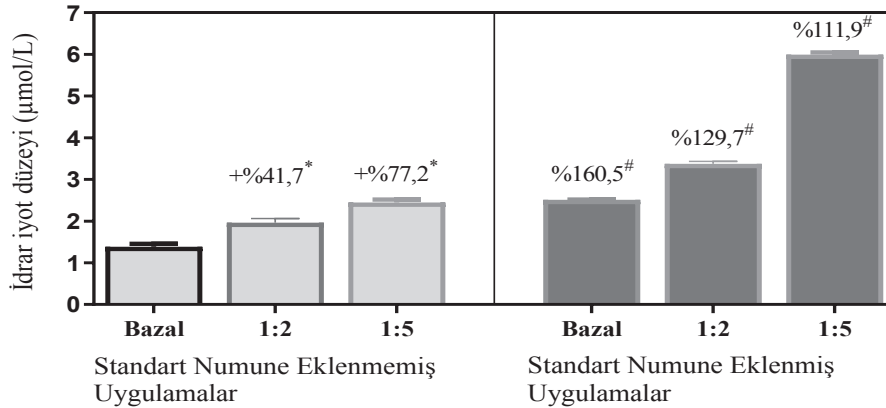
<sup>#</sup> Yüzde geri kazanım değerleri

**Tablo 4.10.** Total idrar tahlili sonucu nitrit + olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları

	Dilüe Edilmemiş		1:2 Dilüe Edilmiş		1:5 Dilüe Edilmiş	
	X±SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)		X±SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Değişim*	X±SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Değişim*
<b>Bazal Numune</b>	1,383±0,104		1,960±0,146	+%41,7	2,450±0,117	+%77,2
	X±SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Geri Kazanım	X±SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Geri Kazanım	X±SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Geri Kazanım
<b>Bazal numune + Standart</b>	2,509±0,015	%160,5	3,373±0,102	%129,7	5,996±0,087	%111,9
<b>Bazal İdrar Numunesi</b>						
Glukoz	Negatif					
Protein	Negatif					
Bilirubin	Negatif					
Ürobilinojen	Normal					
pH	8,5					
Keton	Negatif					
Nitrit	+					
S.G.	1,012					
Lökosit esteraz	+2					
Hemoglobin	Negatif					
Mikroskopi	Eritrosit: Negatif Epitel hücresi: Negatif Maya: Negatif Bakteri: 80 hücre/ $\mu\text{L}$ Lökosit: 165 hücre/ $\mu\text{L}$					

\*% Değişim, dilüe edilmiş numuneden elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

Eklenen standart numunenin iyot konsantrasyonu 0,874  $\mu\text{mol/L}$ 'dir



**Şekil 4.8.** Total idrar tahlili sonucu nitrit + olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri

\*% Değişim, dilüe edilmiş numuneden elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

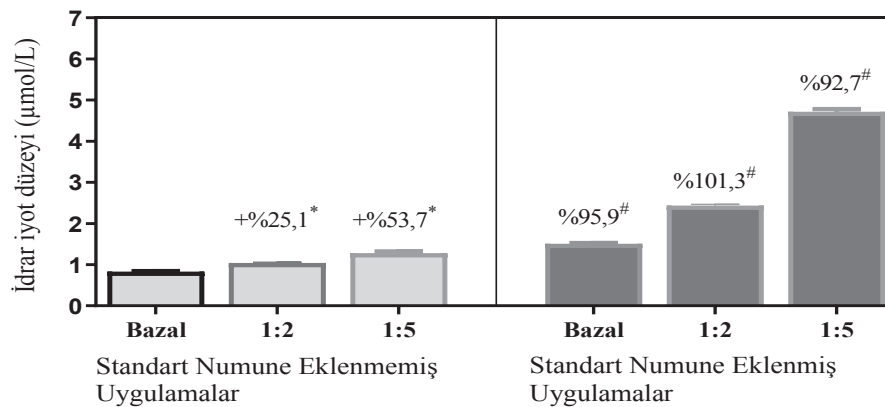
# Yüzde geri kazanım değerleri

**Tablo 4.11.** Total idrar tahlili mikroskopisi sonucu 210 eritrosit/ $\mu\text{L}$  olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları

	Dilüe Edilmemiş (210 eritrosit/ $\mu\text{L}$ )		1:2 Dilüe Edilmiş (105 eritrosit/ $\mu\text{L}$ )		1:5 Dilüe Edilmiş (42 eritrosit/ $\mu\text{L}$ )	
	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)		X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Değişim*	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Değişim*
<b>Bazal Numune</b>	0,834 $\pm$ 0,008		1,043 $\pm$ 0,025	+%25,1	1,282 $\pm$ 0,070	+%53,7
	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Geri Kazanım	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Geri Kazanım	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Geri Kazanım
<b>Bazal numune + Standart</b>	1,505 $\pm$ 0,020	%95,9	2,438 $\pm$ 0,052	%101,3	4,717 $\pm$ 0,108	%92,7
<b>Bazal İdrar Numunesi</b>						
Glukoz	Negatif					
Protein	Negatif					
Bilirubin	Negatif					
Ürobilinojen	Normal					
pH	6,0					
Keton	Negatif					
Nitrit	Negatif					
S.G.	1,014					
Lökosit esteraz	Negatif					
Hemoglobin	+2					
Mikroskopi	Lökosit: 1 hücre/ $\mu\text{L}$ Epitel hücresi: Negatif Maya: Negatif Bakteri: Negatif Eritrosit: 210 hücre/ $\mu\text{L}$					

\*% Değişim, dilüe edilmiş numunedan elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

Eklenen standart numunenin iyot konsantrasyonu 0,874  $\mu\text{mol/L}$ 'dir



**Şekil 4.9.** Total idrar tahlili mikroskopisi sonucu 210 eritrosit/ $\mu\text{L}$  olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri

\*% Değişim, dilüe edilmiş numunedan elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

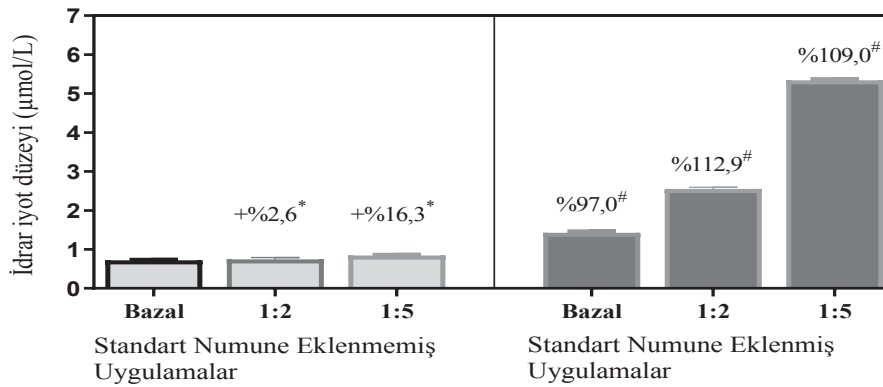
# Yüzde geri kazanım değerleri

**Tablo 4.12.** Total idrar tahlili mikroskopisi sonucu 501 lökosit/ $\mu\text{L}$  olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları

	Dilüe Edilmemiş (501 lökosit/ $\mu\text{L}$ )		1:2 Dilüe Edilmiş (251 lökosit/ $\mu\text{L}$ )		1:5 Dilüe Edilmiş (100 lökosit/ $\mu\text{L}$ )	
	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)		X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Değişim*	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Değişim*
<b>Bazal Numune</b>	0,723 $\pm$ 0,015		0,742 $\pm$ 0,086	+%2,6	0,841 $\pm$ 0,018	+%16,3
	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Geri Kazanım	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Geri Kazanım	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Geri Kazanım
<b>Bazal numune + Standart</b>	1,426 $\pm$ 0,037	%97,0	2,552 $\pm$ 0,070	%112,9	5,342 $\pm$ 0,046	%109,0
<b>Bazal İdrar Numunesi</b>						
Glukoz	Negatif					
Protein	Negatif					
Bilirubin	Negatif					
Ürobilinojen	Normal					
pH	5,5					
Keton	Negatif					
Nitrit	Negatif					
S.G.	1,005					
Lökosit esteraz	+3					
Hemoglobin	$\pm$					
Mikroskopi	Eritrosit: 1 hücre/ $\mu\text{L}$ Epitel hücresi: 6 hücre/HPF Maya: Negatif Bakteri: Negatif Lökosit: 501 hücre/ $\mu\text{L}$					

\*% Değişim, dilüe edilmiş numunedan elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

Eklenen standart numunenin iyot konsantrasyonu 0,874  $\mu\text{mol/L}$ 'dir



**Şekil 4.10.** Total idrar tahlili mikroskopisi sonucu 501 lökosit/ $\mu\text{L}$  olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri

\*% Değişim, dilüe edilmiş numunedan elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

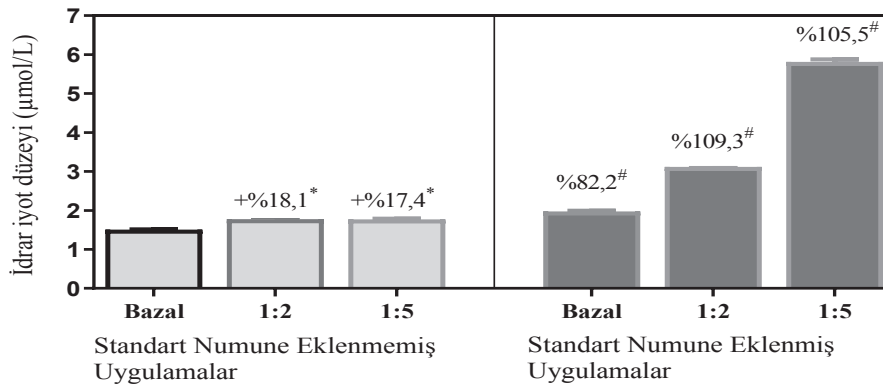
# Yüzde geri kazanım değerleri

**Tablo 4.13.** Total idrar tahlili mikroskopisi sonucu 21 epitel/ $\mu\text{L}$  olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçları

	Dilüe Edilmemiş (21 epitel hücresi/ $\mu\text{L}$ )		1:2 Dilüe Edilmiş (10 epitel hücresi/ $\mu\text{L}$ )		1:5 Dilüe Edilmiş (4 epitel hücresi/ $\mu\text{L}$ )	
	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)		X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Değişim*	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Değişim*
<b>Bazal Numune</b>	1,506 $\pm$ 0,009		1,778 $\pm$ 0,018	+%18,1	1,768 $\pm$ 0,032	+%17,4
	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Geri Kazanım	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Geri Kazanım	X $\pm$ SS ( $\mu\text{mol/L}$ iyot)	% Geri Kazanım
<b>Bazal numune + Standart</b>	1,975 $\pm$ 0,028	%82,2	3,116 $\pm$ 0,014	%109,3	5,815 $\pm$ 0,084	%105,5
<b>Bazal İdrar Numunesi</b>						
Glukoz	Negatif					
Protein	Negatif					
Bilirubin	Negatif					
Ürobilinojen	Normal					
pH	6,0					
Keton	Negatif					
Nitrit	Negatif					
S.G.	1,034					
Lökosit esteraz	Negatif					
Hemoglobin	Negatif					
Mikroskopi	Eritrosit: Negatif Lökosit: 2 hücre/HPF Maya: Negatif Bakteri: Negatif Epitel hücresi: 21 hücre/ $\mu\text{L}$					

\*% Değişim, dilüe edilmiş numunedan elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

Eklenen standart numunenin iyot konsantrasyonu 0,874  $\mu\text{mol/L}$ 'dir



**Şekil 4.11.** Total idrar tahlili mikroskopisi sonucu 21 epitel/ $\mu\text{L}$  olan idrar numunesinde iyot analizi için yapılan matriks değerlendirme sonuçlarının bar grafikleri

\*% Değişim, dilüe edilmiş numunedan elde edilen sonucun dilüe edilmemiş numuneye göre değişimini ifade etmektedir

# Yüzde geri kazanım değerleri



## 5. TARTIŞMA

Rutin uygulamalarda idrar numunelerinde yapılan analizler asemptomatik, konjenital veya herediter hastalıkların tanısında, hastalık progresyonunun monitorizasyonunda, tedavi etkinliklerinin veya komplikasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Feres ve ark. 2011). Doğru ve güvenilir bir test sonucu için idrar numune bütünlüğünün korunması esastır. Biyolojik numunenin stabilitesi optimum laboratuvar sonuçları için önemli bir faktördür ve metodolojik standardizasyon diyet, numune toplama ve idrar örneklerinin korunması gibi hasta ve örnek hazırlama koşullarına odaklanır. İdrar toplama için kullanılan koruyucu kimyasallar test edilen madde ve kullanılan metoda göre değişmektedir. Bu kimyasallar (hidroklorik asit, asetik asit, borik asit,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , sodyum florid, formalin, timol, etanol + polietilen glikol) genellikle mikroorganizmaların üremesini engellerler. Bu koruyucu kimyasallardan hidroklorik asit, asetik asit, borik asit,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , sodyum florid idrar numunelerinde farklı tipte moleküllerin analizi için tercih edilirken; formalin, timol, etanol + polietilen glikol idrar sediment analizlerinde tercih edilmektedir (Schiwara ve ark. 1992; Schumann ve ark. 1995; Kouri ve ark. 2002; Feres ve ark. 2011). Ancak idrar iyot analizlerinde kullanılabilir koruyucu kimyasalların tipleri ve düzeyleri için literatürde bilimsel veriler mevcut olmayıp, farklı üretici firmaların test kılavuzlarında önerilen koruyucu kimyasal bilgileri birbirleri ile çelişebilmektedir. Bu durum dikkate alındığında, bu çalışmada idrar toplama için idrar analitlerinin stabilizasyonunu sağlamada kullanılan hidroklorik asit, asetik asit, borik asit,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , sodyum florid, formalin, timol, etanol + polietilen glikol gibi farklı özellikteki koruyucu kimyasalların idrar iyot ölçümü üzerine etkilerinin düzeylerinin in vitro belirlenmesi amaçlanmıştır.

İyot özellikle tiroit hormonlarının sentezi için esansiyel bir eser element olup, normal koşullarda iyot içeren veya eklenen besin maddelerinin alınması ile vücuda alınır (Teng ve ark. 2006). Önerilen günlük alım; gebe olmayan yetişkinler için  $150 \mu\text{g/gün}$ , hamile kadınlar için  $220 \mu\text{g/gün}$  ve 1 ile 13 yaş arası çocuklar için  $90-120 \mu\text{g/gün}$ 'dür (Institute of Medicine Panel on Micronutrients 2001). Yapılan çalışmalar iyodun fekal atılımının dikkate değer olmadığını ve besinlerle alınan iyodun yaklaşık %90'ının idrarla atıldığını göstermektedir (Koutras ve ark. 1970; Pearce ve ark. 2013). Bu oranın iyodun besinsel alınımında azalmasından dolayı bir popülasyonun besinsel iyot alım durumunun

değerlendirilmesinde idrar numuneleri diğer biyolojik numunelere göre daha kullanışlıdır ve epidemiyolojik çalışmalarla ilgili incelemeler WHO-UNICEF-ICCIDD rehberinde kapsamlı olarak verilmiştir (WHO 2007). İdrar iyot düzeylerinin ifadelerinde SI birimi olan  $\mu\text{mol/L}$ 'den daha çok konvansiyonel birimler olan  $\mu\text{g/dL}$  veya  $\mu\text{g/L}$  tercih edilmektedir. Örneğin, WHO yönergeleri birim olarak  $\mu\text{g/L}$ 'yi kullanmaktadır (May ve ark. 1997). Rutin uygulamalarda ve kılavuzlarda tercih edilen numune spot idrar olup; spot idrar numunelerinde iyot idrar kreatinin atılımına bağlı olarak tercihen ölçülür. Ek olarak  $\mu\text{g/gün}$  olarak 24 saatlik idrarda ölçülen iyodun bireysel iyot atılımının ve dolayısıyla iyot alımının oldukça güvenilir bir değerlendirmesi olduğuna dair veriler de bulunmaktadır (Vejbjerg ve ark. 2009).

İdrar iyot düzeylerinin belirlenmesinde kimyasal, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (high performance liquid chromatography - HPLC) ve ICP-MS gibi yöntemler geliştirilmesine rağmen, rutin uygulamalarda sık kullanılan yöntem Sandell-Kolthoff reaksiyonu adı verilen spektrofotometrik metottur (Markou ve ark. 2002; Jooste ve Strydom 2010). İdrar numunesinde toplam iyodu ölçen bu prosedür, sarı renkli tetraamonyum seryum (IV) sülfatın iyot katalizli reaksiyonu ile renksiz sero formuna dönüşümü esasına dayanır. Manuel olarak uygulanabilir yöntem mikropalakalar kullanılarak farklı derecelerde otomatize edilebilir (Ohashi ve ark. 2000; Grimm ve ark. 2011; Tang ve ark. 2015). Sandell-Kolthoff reaksiyonu üzerine temellendirilmiş indikatör olarak ferroinin kullanıldığı semi-kantitatif metotlarda tanımlanmıştır (Gnat ve ark. 2003). CDC (Centers for Disease Control and Prevention) teknik olarak zorlu ve enstrümantasyon maliyeti yüksek olan ICP-MS metodunu idrar iyot analizi için referans metot olarak kabul etmesine rağmen, WHO epidemiyolojik çalışmalarda Sandell-Kolthoff reaksiyonu üzerine temellendirilmiş spektrofotometrik metotları önermektedir (Caldwell ve ark. 2005; WHO 2013). Bu çalışmada Ohashi ve arkadaşlarının mikropalakalarda amonyum persülfat ile özümseme metodu esas alınmıştır. Tanımlanan metotta kaynatma öncesi tüplere eklenen amonyum persülfat ve idrar numune hacimleri sırasıyla  $100 \mu\text{L}$  ve  $50 \mu\text{L}$  idi. Bu miktarlar için yapılan gün-içi ve günler-arası tekrarlanabilirlik çalışmalarından elde edilen %CV değerleri sırasıyla %25 ve %30'dan yüksek saptandı. Ancak oran korunarak (final konsantrasyon  $0,87 \text{ M}$  olacak şekilde) amonyum persülfat ve idrar numune hacimleri sırasıyla  $1000 \mu\text{L}$  ve  $500 \mu\text{L}$  olarak analizler tekrarlandığında gün-içi ve günler-arası

tekrarlanabilirlik çalışmalarından elde edilen %CV değerleri sırasıyla %5,2 ve %7,0 olarak belirlendi ve bu çalışmanın amacına yönelik tüm uygulamalarda bu miktarlar esas alındı (Ohashi ve ark. 2000).

Sandell-Kolthoff reaksiyonu üzerine temellendirilmiş metotların kullanıldığı bazı çalışmalarda yüksek oda sıcaklıklarında (33°C-35°C) beklenenden daha düşük absorbans değerleri elde edildiği rapor edilmiştir. Bu durumun olası nedeni olarak yüksek oda sıcaklıklarının serik'in sero iyonlarına katalitik dönüşümünü hızlandırdığı varsayılmıştır. Bu varsayım katalitik işlemin buzla soğutulmuş bir su banyosunda çeşitli düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilmesiyle doğrulandı (Dung ve Wellby 1997). Ancak literatürde düşük oda sıcaklıklarının absorbans değerleri üzerine etkisine yönelik bir veri olmamakla birlikte, bu çalışmanın başladığı Ocak ayı dikkate alındığında 14°C±1°C oda sıcaklıklarında yapılan analizlerde daha yüksek absorbans değerleri saptanmış olup, standartlardan elde edilen kalibrasyon eğrilerinin R<sup>2</sup> değerleri 0,95'in altında idi. Analizler için önerilen oda sıcaklığı 20°C-25°C olduğu (Gnat ve ark. 2003) dikkate alındığında bu çalışmada tüm analiz işlemleri 22°C±1°C oda sıcaklıklarında gerçekleştirilmiştir.

İdrar numunesinde iyodun büyük bir kısmı organik moleküllere (proteinler, amino asitler gibi) bağlı olarak, geri kalan kısım iyonik I<sup>-</sup> veya IO<sub>3</sub><sup>-</sup> formlarda bulunur ve idrarla atılan majör iyonik form olan iyodittir (Yaping ve ark. 1996). İdrar iyot analizlerinde kantitatif sonuç elde edilmesinde standart kalibrasyon eğrileri oluşturmak için KI ve/veya KIO<sub>3</sub> iyot stok solüsyonları kullanılmaktadır. İdrara çıkan majör iyonik form I<sup>-</sup> olmasına rağmen, daha stabil solüsyon olan KIO<sub>3</sub> (+4°C ve karanlık ortamda 6 ay stabildir) standart kalibrasyon eğrilerinin oluşturulmasında daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada KIO<sub>3</sub> stok solüsyonları kullanılmış olup, elde edilen standart kalibrasyon eğrilerinin eğilim çizgilerinin profillerinin (üstel, doğrusal, logaritmik, polinomal gibi) değerlendirilmesi için elde edilen R<sup>2</sup> değerleri özellikle logaritmik ve polinomal profiller için 0,99'dan büyük idi.

İdrar numunelerinin toplanmasında kullanılan koruyucu kimyasallar test edilen molekül ve kullanılan metoda göre değişmekte olup, bu kimyasalların çoğu etkilerini mikroorganizmaların üremesini engelleyerek gösterir (Brunzel, 2004). İdrar içinde

çözünmüş analitlerin korunmasında HCl, asetik asit, borik asit, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve sodyum florid gibi kimyasallar kullanılır iken; çözünmüş analitlerden farklı olarak idrarın şekilli elemanlarından eritrosit, lökosit, bakteri ve üroepitelyal hücrelerin korunmasında timol, formalin, etanol + polietilen glikol gibi kimyasallar kullanılmaktadır (Schiwara ve ark. 1992; Schumann ve ark. 1995; Kouri ve ark. 2002). Ancak literatürde gerek ICP-MS gerekse Sandell-Kolthoff metotlarının kullanıldığı idrar iyot analizlerinde kullanılabilir uygun koruyucu kimyasallar ile ilgili bilimsel bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada RCPA-QAP tarafından (RCPA-QAP 2014) idrar iyot analizleri için önerilen %TEa değeri olan %10 dikkate alındığında kimyasal koruyucular içerisinde idrar iyot analiz sonuçlarına etkileri diğerlerine göre daha kabul edilebilir düzeylerde olanlar sırasıyla %1 (v/v) 100 gr/L timol, %0,5 (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, %1 (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, %1 (v/v) 6N HCl, %0,25 (v/v) 100 gr/L timol, %1 (v/v) %50 asetik asit, %1 (w/v) borik asit, %1,8 (w/v) borik asit ve 10 mL/L formalin + 0,15 mol/L NaCl idi. Bu koruyucu kimyasalların belli oranlarda ilave edildiği idrar numunelerinin 24 saat saklanması en uygun koşulların oda ısısında bekletilmesi olduğu anlaşıldı. İdrar numunelerinin 24 saat oda ısısında bekletilmesi sonrası Sandell-Kolthoff metodu ile iyot analizleri üzerine etkisi en kabul edilebilir düzeylerde olan koruyucu kimyasallar sırasıyla %0,25 (v/v) 100 gr/L timol, %0,5 (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, %1 (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10 mL/L formalin + 0,15 mol/L NaCl, %1,8 (w/v) borik asit ve %1 (w/v) borik asit idi. Sandell-Kolthoff metodu ile iyot analizleri üzerine etkisi dramatik düzeylerde olan koruyucu kimyasallar ise sitolojik çalışmalarda üroepitelyal hücrelerin incelenmesinde kullanılan polietilen glikol eklenmiş etanol fiksatif (Saccomanno fiksatif) ve idrarda glukoz analizleri için kullanılan sodyum florid idi. Her iki kimyasalın farklı düzeyleri için yapılan uygulamalarda % interferans değerleri pozitif yönde saptandı. Bu durum bu kimyasallar için olası interferans nedeninin Sandell-Kolthoff metodun ikinci aşamasında sarı renkli seryum (IV)'ün redoks reaksiyonu ile renksiz seryum (III)'e çevrilmesindeki katalitik etkinliğindeki artışa bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Ek olarak 6N HCl ve %50 asetik asidin yüksek yüzde konsantrasyonlarının kullanıldığı uygulamalarda % interferans değerleri negatif yönde saptandı. Bu çalışmada Sandell-Kolthoff metodunun birinci aşamasında iyodin olarak serbestleştirme işlemi için kullanılan 1,31 M amonyum persülfatın pH değeri 1,0-2,5 düzeylerinde olduğu (Chemical Book 2019) dikkate alındığında, bu asidik özellikteki kimyasallar için olası interferans nedeninin metodunun birinci aşamasında amonyum persülfat ile özümleme işleminin gerçekleşeceği

optimum pH düzeylerinin değişmesine bağlı olabileceğini dűşündürműştür. Ancak metodun gerek birinci gerekse ikinci aşamasında gerçekteşebilecek bu olası interferans nedenlerinin açıklığa kavuşturulabilmesi için ek uygulamalar yapılmamıştır.

Rutin analizlerde sık kullanılan vűcüt sıvıları olan plazma ve serum numunelerinde fotometrik ve imműnokimyasal metotlarla analiz edilen analitler için farklı ięeriklere sahip dilűentler önerilmesine ve kullanılmasına raęmen, idrar için standart bir dilűent bulunmamaktadır. Bazı çalıřmalarda idrarda özellikle protein ve benzeri gibi organik komponentlerin analizlerinde dilűent olarak farklı konsantrasyonlar ve ięeriklerde (bovin serum albűmin, triton X-100, palmitik asit, hippurik asit gibi) fosfat tamponlu tuz çözeltilerinin (Basilicata ve ark. 2005; Sviridoy ve Hortin 2009; Taylor ve ark. 2012); bazı çalıřmalarda ise idrarın iyonik gücünü yansıtan farklı konsantrasyonlarda potasyum klorür gibi solűyonların (Lynch ve ark. 1998) kullanılabilmeęini rapor etmiřlerdir. Bu çalıřmada idrar matriksi çalıřması öncesinde bu çalıřmalarda önerilen dilűentler için deęerlendirmeler yapılmıř, idrar iyot analizi için kullandıęımız mikropalakalarda amonyum persűlfat özűmsemesi metodu için en uygun dilűentin deiyonize su olduęu saptanmıřtır.

Bu çalışmada idrar matriksinin patolojik bileşenlerinin iyot analizi üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde bazal düzeylere göre 1:2 ve 1:5 dilűe edilmiş numunelerden elde edilen sonuçların % değişim değerleri ve optimal iyot alımına uygun konsantrasyonda iyot standardının kullanıldığı % geri kazanım değerleri kullanıldı. Sonuçlar RCPA-QAP tarafından (RCPA-QAP 2014) idrar iyot analizleri için bildirilen %TEa değeri olan %10 üzerinden değerlendirildi. Matriks çalışmaları ile bazal patolojik düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde olan parametreler sırasıyla protein ve lökosit sayıları iken, 1:2 dilűyonlu numunelerin patolojik düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde olanlar glukoz, bilirubin, ürobilinojen, keton (asetoasetik asit), eritrosit sayıları ve epitel sayıları idi. Ek olarak, 1:2 dilűyonlu numunelerin patolojik düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde olan parametrelerin bazal numuneleri için belirlenen % geri kazanım değerleri %80'e yakın (glukoz) veya üzerinde idi. Bu sonuçlar ile bu parametrelerin idrar matriksindeki patolojik düzeylerinin Sandell-Kolthoff metodu kullanıldığı idrar iyot analizlerine etkilerinin dramatik düzeylerde olmadığı anlaşılmıştır. Ancak nitrit, lökosit ve bakteri varlığının dikkate değer düzeylerde

olduğu idrar numunesinin gerek bazal düzeylerinin gerekse 1:2 dilüsyonlu düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde değil idi. Bazal numunede elde edilen %160,5 olan % geri kazanım değeri 1:5 dilüe numunede %111,9'a düşmüştü ve bu numune setinde bazal numuneye göre 1:2 ve 1:5 dilüe edilmiş numunelerde yüzde değişim değerleri +%41,7 ve +%77,2 idi. Hesaplamalarda, kullanılan standardın konsantrasyon değeri ve uygulama aşamaları tekrar kontrol edilmesine rağmen bu sonuçlarla uyumlu bir hata saptanmamıştır. Ancak analizde idrar havuzu oluşturmak için kullanılan 3 numuneden biri benign prostat hiperplazisi, ikincisi hipotiroidi ve üçüncüsü ise böbrek fonksiyonlarının anormal çalışması tanısı alan hastalara aitti. Diğer numune setlerinden farklı olarak bu numune setinin parametrelerinin tek tip patolojik profile sahip olmaması ve hazırlanan numunede bu çalışmada analiz edilemeyen farklı tip ve düzeylerde analitlerin olabileceği dikkate alındığında; analiz edilemeyen analitlerden bazılarının sabit sistematik hatadan sorumlu olabileceğini, bazılarının ise oransal sistematik hatadan sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu çalışmanın sonuçlarına dair olası nedenlerinin literatürde tartışılabilmesi karşılaştırılabilir bir veriye ulaşamamıştır. Bu çalışmada belirtildiği gibi farklı patolojik profillere sahip idrar örnekleri ile hazırlanan havuz numunelerinde yapılan analizlerden farklı olarak, her bir patolojik profile sahip idrar numuneleri ile ayrı ayrı yapılacak matriks çalışmaları ile daha çok anlaşılabilir ve karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilebilir.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları vardır. Birincisi; koruyucu kimyasalların idrar iyot analizlerine etkilerinin değerlendirilmesi için sağlıklı gönüllülerden alınan numuneler ile hazırlanan idrar havuzunun iyot düzeyleri besin yolu ile optimal iyot alınımını gösteren düzey aralığı ile uyumlu idi. Bu aralığın üstündeki ve altındaki idrar iyot düzeylerinde bu koruyucu kimyasallar için ek uygulamalar yapılamamıştır. İkincisi; koruyucu kimyasalların kullanıldığı idrar numunelerinin ilk 24 saatlik süre için belli saklama koşullarının idrar iyot analizine etkileri değerlendirilmesine rağmen, daha uzun süreli periyotlarda (1 hafta, 1 ay, 3 ay gibi) değerlendirmeler yapılamamıştır. Üçüncüsü; koruyucu kimyasalların idrar iyot analizlerine etkilerinin değerlendirilmesi için hazırlanan idrar havuzu kullanılarak en kabul edilebilir sonuçların elde edildiği dilüent deiyonize su olmasına rağmen, farklı patolojik profillere sahip idrar numuneleri için ayrı ayrı bu dilüent çalışmaları yapılamamıştır. Dördüncüsü; idrar iyot analizlerine dikkate değer

interferansları olan koruyucu kimyasalların bu çalışmada kullanılan Sandell-Kolthoff metodunun gerek birinci gerekse ikinci aşamasında gerçekleşebilecek bu olası etkilerinin nedenlerinin açıklığa kavuşturulabilmesi için ek uygulamalar yapılamamıştır. Beşincisi; idrar matriks çalışmalarında farklı tip ve düzeylerde bulunabilecek silendirler ve kristallerin idrar iyot analizine etkileri değerlendirilememiştir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmada RCPA-QAP tarafından idrar iyot analizleri için önerilen %TEa değeri olan %10 dikkate alındığında kimyasal koruyucular içerisinde idrar iyot analiz sonuçlarına etkileri diğerlerine göre daha kabul edilebilir düzeylerde olanlar sırasıyla %1 (v/v) 100 gr/L timol, %0,5 (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, %1 (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, %1 (v/v) 6N HCl, %0,25 (v/v) 100 gr/L timol, %1 (v/v) %50 asetik asit, %1 (w/v) borik asit, %1,8 (w/v) borik asit ve 10 mL/L formalin + 0,15 mol/L NaCl idi.
- Bu koruyucu kimyasalların belli oranlarda ilave edildiği idrar numunelerinin 24 saat saklanması en uygun koşulların oda ısısında bekletilmesi olduğu anlaşıldı.
- İdrar numunelerinin 24 saat oda ısısında bekletilmesi sonrası Sandell-Kolthoff metodu ile iyot analizleri üzerine etkisi en kabul edilebilir düzeylerde olan koruyucu kimyasallar sırasıyla %0,25 (v/v) 100 gr/L timol, %0,5 (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, %1 (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10 mL/L formalin + 0,15 mol/L NaCl, %1,8 (w/v) borik asit ve %1 (w/v) borik asit idi.
- Matriks çalışmaları ile bazal patolojik düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde olan parametreler sırasıyla protein ve lökosit sayıları iken, 1:2 dilüsyonlu numunelerin patolojik düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde olanlar glukoz, bilirubin, ürobilinojen, keton (asetoasetik asit), eritrosit sayıları ve epitel sayıları idi.
- Matriks çalışmaları ile 1:2 dilüsyonlu numunelerin patolojik düzeylerinin iyot analizine etkileri kabul edilebilir düzeylerde olan parametrelerin bazal numuneleri için belirlenen % geri kazanım değerleri %80'e yakın (glukoz) veya üzerinde olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar ile bu parametrelerin idrar matriksindeki patolojik düzeylerinin Sandell-Kolthoff metodu kullanıldığı idrar iyot analizlerine etkilerinin dramatik düzeylerde olmadığı anlaşılmıştır.
- Metot için yapılan gün-içi ve günler-arası tekrarlanabilirlik çalışma sonuçları (sırasıyla %5,2 ve %7,0) RCPA-QAP tarafından idrar iyot analizleri için önerilen %TEa değeri dikkate alındığında gereksinimleri karşılmasına rağmen, özellikle FAST B metodu olarak bilinen ve redoks indikatörü olarak ferroinin kullanıldığı metodun bir biyokimya oto-analizöründe aplike edilmesi halinde metot presizyonu için çok daha başarılı sonuçların alınabileceğini düşünmekteyiz.



- Bu çalışmada tanımlanmış test profillerine sahip farklı klinik bulguları olan 2-3 hastanın idrar örneklerinden hazırlanan havuz numunelerinde matriks değerlendirme çalışmaları yapıldı. Ancak bu çalışmadan farklı olarak her bir patolojik profile sahip idrar numuneleri ile ayrı ayrı yapılacak matriks çalışmaları ile daha çok anlaşılabilir ve karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilebilir.



## KAYNAKLAR

- Allain, P., Mauras, Y., Douge, C., Jaunault, L., Delaporte, T., Beaugrand, C. (1990). Determination of iodine and bromine in plasma and urine by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analyst*, 115(6), 813-5.
- Azizi, F., Mirmiran, P., Sheikholeslam, R., Hedayati, M., Rastmanesh, R. (2002). The relation between serum ferritin and goiter, urinary iodine and thyroid hormone concentration. *Int J Vitam Nutr Res.*, 72(5), 296-9.
- Basilicata, P., Miraglia, N., Pieri, M., Acampora, A., Soleo, L., Sannolo, N. (2005). Application of the standard addition approach for the quantification of urinary benzene. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 818(2), 293-9.
- Bech, K. (1989). Importance of cytolytic activity and dietary iodine in the pathogenesis of postpartum thyroiditis. *Allergy*, 44(3), 161-6.
- Brunzel, N.A. 2004. Urine specimen types, collection, and preservation. In: *Fundamentals of urine & body fluid analysis*, pp. 41-49, Saunders.
- Brunzel, N.A. 2004. Renal function. In: *Fundamentals of urine & body fluid analysis*, pp. 79-99, Saunders.
- Caldwell, K.L., Maxwell, C.B., Makhmudov, A., Pino, S., Braverman, L.E., Jones, R.L., Hollowell, J.G. (2003). Use of inductively coupled plasma mass spectrometry to measure urinary iodine in NHANES 2000: comparison with previous method. *Clin Chem.*, 49(6 Pt 1), 1019-21.
- Caldwell, K.L., Jones, R., Hollowell, J.G. (2005). Urinary iodine concentration: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002. *Thyroid*, 15(7), 692-9.
- Chemical Book (2019). CAS DataBase List. Ammonium persulfate (İnternette). [https://www.chemicalbook.com/CASEN\\_7727-54-0.htm](https://www.chemicalbook.com/CASEN_7727-54-0.htm) (Erişim Tarihi 20.05.2019).
- Cochran, W.S. (1941). The distribution of the largest of a set of estimated variances as a fraction of their total. *Ann Eugen*, 11, 47-51.
- Coe, F.L., Parks, J.H., Asplin, J.R. (1992). The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med*, 327, 1141-51.
- Crosland, M.P. (2004). In: *Gay-Lussac: Scientist and Bourgeois*. Cambridge University Press, New York.
- Delanghe, J.R., Speeckaert, M.M. (2016). Preanalytics in urinalysis. *Clin Biochem.*, 49(18), 1346-1350.

- Dung, N.T., Wellby, M.L. (1997). Effect of high room temperature on urinary iodine assay. *Clin Chem*, 43(6 Pt 1), 1084-5.
- Dunn, J.T. (1992). Iodine deficiency--the next target for elimination? *N Engl J Med.*, 326(4), 267-8.
- Dunn, J.T., Crutchfield, H.E., Gutekunst, R., Dunn, A.D. (1993). Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid*, 3(2), 119-23.
- Eisinger, S.W., Schwartz, M., Dam, L., Riedel, S. (2013). Evaluation of the BD Vacutainer Plus Urine C&S Preservative Tubes Compared With Nonpreservative Urine Samples Stored at 4{degrees}C and Room Temperature. *Am J Clin Pathol*, 140, 306-13.
- European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM). (2000). European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.*, 231, 1-86.
- FAO/WHO. 2002. Iodine. In: Human vitamin and mineral requirements. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. FAO, Rome; pp. 181-194.
- Farebrother, J., Zimmermann, M.B., Andersson, M. (2017). Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Minerva Med*, 108(2), 136-146.
- Feres, M.C., Bini, R., De Martino, M.C., Biagini, S.P., De Sousa, A.L., Campana, P.G., Tufik, S. (2011). Implications for the use of acid preservatives in 24-hour urine for measurements of high demand biochemical analytes in clinical laboratories. *Clin Chim Acta*, 412(23-24), 2322-5.
- Fichorova, R.N., Richardson-Harman, N., Alfano, M., Belec, L., Carbonneil, C., Chen, S., Cosentino, L., Curtis, K., Dezzutti, C.S., Donoval, B., Doncel, G.F., Donaghay, M., Grivel, J.C., Guzman, E., Hayes, M., Herold, B., Hillier, S., Lackman-Smith, C., Landay, A., Margolis, L., Mayer, K.H., Pasicznyk, J.M., Pallansch-Cokonis, M., Poli, G., Reichelderfer, P., Roberts, P., Rodriguez, I., Saidi, H., Sassi, R.R., Shattock, R., Cummins, J.E.Jr. (2008). Biological and technical variables affecting immunoassay recovery of cytokines from human serum and simulated vaginal fluid: a multicenter study. *Anal Chem*, 80(12), 4741-51.
- Flanagan, R.J., Connally, G., Evans, J.M. (2005). Analytical toxicology: guidelines for sample collection postmortem. *Toxicol Rev*, 24(1), 63-71.
- Gaitan, E. (1990). Goitrogens in food and water. *Annu Rev Nutr*, 10 21-39.
- Gillespie, T., Fewster, J., Masterton, R.G. (1999). The effect of specimen processing delay on borate urine preservation. *J Clin Pathol*, 52(2), 95-8.
- Gnat, D., Dunn, A.D., Chaker, S., Delange, F., Vertongen, F., Dunn, J.T. (2003). Fast colorimetric method for measuring urinary iodine. *Clin Chem.*, 49(1), 186-8.

- Grimm, G., Lindorfer, H., Kieweg, H., Marculescu, R., Hoffmann, M., Gessl, A., Sager, M., Bieglmayer, C. (2011). A simple micro-photometric method for urinary iodine determination. *Clin Chem Lab Med*, 49(10), 1749-51.
- Guy, M., Borzomato, J.K., Newall, R.G., Kalra, P.A., Price, C.P. (2009). Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem*, 46(Pt 6), 468-76.
- Hall, J.E. 2016. Thyroid metabolic hormones. In: Guyton and Hall, Textbook of medical physiology (Hall, J.E.), pp. 951-963, Elsevier.
- Hassanien, M.H., Hussein, L.A., Robinson, E.N., Preston Mercer, L. (2003). Human iodine requirements determined by the saturation kinetics model. *J Nutr Biochem.*, 14(5), 280-7.
- Hazell, T. (1985). Minerals in foods: dietary sources, chemical forms, interactions, bioavailability. *World Rev Nutr Diet*, 46, 1-123.
- Hedayati, M., Ordoorkhani, A., Daneshpour, M.S., Azizi, F. (2007). Rapid acid digestion and simple microplate method for milk iodine determination. *J Clin Lab Anal.*, 21(5), 286-92.
- Henderson, M.P.A., Cotten, S.W., Rogers, M.W., Willis, M.S., McCudden, C.R. (2013). Yöntem Değerlendirmesi. In: Klinik Biyokimya Temel Prensipler ve Uygulamalar (Bishop, M.L., Fody, E.P., Schoeff, L.E.), pp. 52-89, Lippincott Williams & Wilkins.
- ICCIDD/UNICEF/WHO. 2001. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination*. A Guide for Programme Managers. 2nd Edition. World Health Organization, Geneva.
- Institute of Medicine Panel on Micronutrients. (2001). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press (US) 283–314.
- IOM. 2001. Iodine. In: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, pp. 258-289, National Academy Press, Washington, DC.
- Jooste, P.L., Strydom, E. (2010). Methods for determination of iodine in urine and salt. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 24(1), 77-88.
- Khazan, M., Azizi, F., Hedayati, M. (2013). A review on iodine determination methods in salt and biological samples. *Scimetr*, 1(1), e12965.
- Kouri, T., Vuotari, L., Pohjavaara, S., Laippala, P. (2002). Preservation of urine for flow cytometric and visual microscopic testing. *Clin Chem*, 48(6 Pt 1), 900-5.

- Koutras, D.A., Papapetrou, P.D., Yataganas, X., Malamos, B. (1970). Dietary sources of iodine in areas with and without iodine-deficiency goiter. *Am. J. Clin. Nutr*, 23, 870–874.
- Linscheid, M.W. (2019). Molecules and elements for quantitative bioanalysis: The allure of using electrospray, MALDI, and ICP mass spectrometry side-by-side. *Mass Spectrom Rev*, 38(2), 169-186.
- Lough, P.S., Fehn, R. (1993). Efficacy of 1% sodium fluoride as a preservative in urine samples containing glucose and *Candida albicans*. *J Forensic Sci.*, Mar 38(2), 266-71.
- Lowe, D.O., Knowles, S.R., Weber, E.A., Railton, C.J., Shear, N.H. (2006). Povidone-iodine-induced burn: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 26(11), 1641-5.
- Lynch, P.L., Savory, J., Haverstick, D.M. (1998). Urine total protein measurement with the Vitros dry reagent technology: modification of diluent to resolve positive bias of diluted samples. *Clin Chem.*, Mar 44(3), 674-5.
- Macours, P., Aubry, J.C., Hauquier, B., Boeynaems, J.M., Goldman, S., Moreno-Reyes, R. (2008). Determination of urinary iodine by inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Trace Elem Med Biol*, 22(2), 162-5.
- Mak, T.W., Cheung, C.K., Cheung, C.M., Leung, C.B., Lam, C.W., Lai, K.N. (1997). Interference of creatinine measurement in CAPD fluid is dependent on glucose and creatinine concentrations. *Nephrol Dial Transplant*, 12, 184-6.
- Maniakas, A., Davies, L., Zafereo, M.E. (2018). Thyroid Disease Around The World. *Otolaryngol Clin North Am.*, 51(3), 631-642.
- Markou, K.B., Georgopoulos, N.A., Anastasiou, E., Vlasopoulou, B., Lazarou, N., Vagenakis, G.A., Sakellaropoulos, G.C., Vagenakis, A.G., Makri, M. (2002). Identification of iodine deficiency in the field by the rapid urinary iodide test: comparison with the classic Sandell-Kolthoff reaction method. *Thyroid*, 12(5), 407-10.
- May, S.L., May, W.A., Bourdoux, P.P., Pino, S., Sullivan, K.M., Maberly, G.F. (1997). Validation of a simple, manual urinary iodine method for estimating the prevalence of iodine-deficiency disorders, and interlaboratory comparison with other methods. *Am J Clin Nutr*, 65(5), 1441-5.
- Mehmetoğlu, İ. 2004. İdrar analizleri. In: Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı, pp. 181-238, Yelken Basım.
- Mesko, M.F., Mello, P.A., Bizzi, C.A., Dressler, V.L., Knapp, G., Flores, E.M. (2010). Iodine determination in food by inductively coupled plasma mass spectrometry after digestion by microwave-induced combustion. *Anal Bioanal Chem*, 398(2), 1125-31.

- Murillo, M., Carrion, N., Quintana, M., Sanabria, G., Rios, M., Duarte, L., Ablan, F. (2005). Determination of selenium and iodine in human thyroids. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 19, 23-27.
- Nikolic, S.D., Mutic, J.J., Lolic, A.D., Manojlovic, D.D. (2005). Sensitive flow-injection amperometric detection of iodide using Mn<sup>3+</sup> and As<sup>3+</sup>. *Anal Sci.*, 21(5), 525-9.
- Ohashi, T., Yamaki, M., Pandav, C.S., Karmarkar, M.G., Irie, M. (2000). Simple microplate method for determination of urinary iodine. *Clin Chem*, 46(4), 529-36.
- Ömer, B. 2015. Hormon Etki Mekanizmaları. In: Tıbbi Biyokimya (Figen Gürdöl), pp. 389-404, Nobel Tıp Kitapevleri.
- Pearce, E.N., Andersson, M., Zimmermann, M.B. (2013). Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid*, 23(5), 523-8.
- Pierson-Perry, J.F., Vaks, J.E., Durham, A.P., Fischer, C., Gutenbrunner, C., Hillyard, D., Kondratovich, M.V., Ladwig, P., Middleberg, R.A. (2012). Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures; approved guideline – Second edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, 32(8). Wayne, PA: CLSI publication EP17-A2.
- Pino, S., Fang, S.L., Braverman, L.E. (1998). Ammonium persulfate: a new and safe method for measuring urinary iodine by ammonium persulfate oxidation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 106 Suppl 3, S22-7.
- Plebani, M. ve Carraro, P. (1997). Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clinical Chemistry*, 43(8), 1348-1351.
- Rao, L.V., Pechet, L., Jenkins, A., Ginns, E.I., Galdzicka, M., Vallaro, G., Kiefer, C., Miron, P.M. 2015. Laboratuvar Testleri: İyot Atılımı, 24-Saatlik İdrarda. In: Wallach'ın Tanıda Laboratuvar Testlerinin Yorumlanması (Williamson, M.A. ve Snyder, L.M.), pp. 232-233, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul.
- RCPA-QAP. *Allowable Limits of Performance. Programs, Analytes and Allowable Limits of Performance*. RCPA-QAP Situation Reports (İnternette) 2014. <http://www.rcpaqap.com.au/docs/2014/chempath/ALP.pdf> (Erişim Tarihi 20.05.2019).
- Rockerbie, R.A., Campbell, D.J. (1978). Effect of specimen storage and preservation on toxicological analyses of urine. *Clin Biochem*, 11(3), 77-81.
- Sandell, E.B., Kolthoff, I.M. (1934). Chrometric catalytic method for the determination of micro quantities of iodine. *J Am Chem Soc*, 56, 1426.
- Schiwara, H.W., Siegel, H., Goebel, A. (1992). Increase and decrease in formic acid concentration in urine samples stored at room temperature. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 30(2), 75-9.

- Schumann, G.B., Schumann, J.L., Marcussen, N. (1995). Cytodiagnostic urinalysis of renal and lower urinary tract disorders, 13, New York: Igaku-Shoin.
- Shelor, C.P., Dasgupta, P.K. (2011). Review of analytical methods for the quantification of iodine in complex matrices. *Anal Chim Acta*, 702(1), 16-36.
- Sviridov, D., Hortin, G.L. (2009). Urine albumin measurement: effects of urine matrix constituents. *Clin Chim Acta*, 404(2), 140-3.
- Smyth, P.P. (2003). Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease. *Biofactors*, 19(3-4), 121-30.
- Soldin, O.P. (2002). Controversies in urinary iodine determinations. *Clin Biochem*, 35(8), 575-9.
- Sözmen, Y., Akçay, Y.D., Sezer, E.D. 2004. *İdrar Analizi ve Klinik Kullanımı*. Meta Basım, İzmir.
- Tang, K.T., Wang, F.F., Fu, S.S., Braverman, L.E., Lin, J.D., Won, G.S. (2015). A Simple Microplate Method With Improved Low Iodine Concentration Sensitivity in Urinary Iodine Measurement. *Thyroid*, 25(10), 1173-4.
- Taylor, T.P., Janech, M.G., Slate, E.H., Lewis, E.C., Arthur, J.M., Oates, J.C. (2012). Overcoming the effects of matrix interference in the measurement of urine protein analytes. *Biomark Insights*, 7, 1-8.
- Teng, W., Shan, Z., Teng, X., Guan, H., Li, Y., Teng, D., Jin, Y., Yu, X., Fan, C., Chong, W., Yang, F., Dai, H., Yu, Y., Li, J., Chen, Y., Zhao, D., Shi, X., Hu, F., Mao, J., Gu, X., Yang, R., Tong, Y., Wang, W., Gao, T., Li, C. (2006). Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*, 354(26), 2783-93.
- Vaivada, T., Gaffey, M.F., Bhutta, Z.A. (2017). Promoting Early Child Development With Interventions in Health and Nutrition: A Systematic Review. *Pediatrics*, 140(2), pii: e20164308.
- Vejbjerg, P., Knudsen, N., Perrild, H., Laurberg, P., Andersen, S., Rasmussen, L.B., Ovesen, L., Jørgensen, T. (2009). Estimation of iodine intake from various urinary iodine measurements in population studies. *Thyroid*, 19(11), 1281-6.
- Wallach, J. 2007. *In: Interpretation of diagnostic tests*. LippincottWilliams & Wilkins Publishers.
- Watson, P.G., Duerden, B.I. (1977). Laboratory assessment of physical and chemical methods of preserving urine specimens. *J Clin Pathol*, 30(6), 532-6.
- Wells, J.E., Varel, V.H. (2008). Viability of zoonotic pathogens Escherichia coli and Salmonella in swine manure slurries with and without a urease inhibitor and thymol. *Lett Appl Microbiol*, 46(4), 477-82.

- WHO/UNICEF/ICCIDD. 1996. *Recommended Iodine Levels in Salt and Guidelines for Monitoring Their Adequacy and Effectiveness*. Report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD Consultant. World Health Organization, Geneva.
- WHO/UNICEF/ICCIDD. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers. 3rd Edition*. WHO Situation Reports (İnternette) 2004.  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827\\_eng.pdf;jsessionid=93C58BC2900CDA60CE665A3B4D3E668A?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf;jsessionid=93C58BC2900CDA60CE665A3B4D3E668A?sequence=1)  
(Erişim Tarihi 12.05.2019).
- WHO (2007). *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. Vol. 3rd Edition 1–98 (WHO Press).
- WHO (2013). *Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations*. Vol. 13.1 1-5 (Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS)).
- Yaping, Z., Dongxing, Y., Jixiang, C., Tianshiu, L., Huiqin, C. (1996). Spectrophotometric determination of urinary iodine by flow-injection analysis with on-line catalytic digestion. *Clin Chem*, 42(12), 2021-7.
- Yilmaz, G., Yilmaz, F.M., Hakligör, A., Yücel, D. (2008). Are preservatives necessary in 24-hour urine measurements? *Clin Biochem*, 41(10-11), 899-901.
- Zhang, W., Mnatsakanov, A., Hower, R., Cantor, H., Wang, Y. (2005). Urinary iodine assays and ionophore based potentiometric iodide sensors. *Front Biosci*, 10, 88-93.
- Zimmermann, M.B. (2008). Iodine requirements and the risks and benefits of correcting iodine deficiency in populations. *J Trace Elem Med Biol*, 22(2), 81-92.
- Zimmermann, M.B., Boelaert, K. (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(4), 286-95.






T.C.  
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

KARAR TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
21/11/2018	06	11

Giresun Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Doç. Dr. Selçuk TAKİR başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Sayın; Doç. Dr. Murat USTA

*"İdrar Matriks Bileşenlerinin ve Koruyucu Kimyasalların İyon Ölçümüne Etkilerinin Değerlendirilmesi"* başlıklı KAEK-57 Nolu başvurunuzun etik ilke ve kuralları uygunluk açısından yapılabiliğine toplantıya katılanların oy birliği ile karar verildi.

  
Doç. Dr. Selçuk TAKİR  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Elif KAYA  
**Doğum Yeri/Tarih** : Giresun/08.05.1987  
**Yabancı Dili** : İngilizce  
**E-mail** : elif.87.7@hotmail.com  
**İletişim Bilgileri** : 0530 553 05 92 – 0505 776 46 32

Derece	Bölüm/Program	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Yıl
Y. Lisans	Organik Kimya	Giresun Üniversitesi	2014
Lisans	Kimya Bölümü	Giresun Üniversitesi	2011
Lise	Sayısal	Giresun Lisesi	2004